

FACULDADE SANTO ANTÔNIO ALAGOINHAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AUMENTO DAS PRESCRIÇÕES DE AZITROMICINA DURANTE
A PANDEMIA DA COVID 19 E OS POSSÍVEIS RISCOS À
POPULAÇÃO**

ALAGOINHAS-BA

2023

JOSÉ GABRIEL SANTOS DOS REIS
MARCOS VINICIUS DA CONCEIÇÃO SANTOS

**AUMENTO DAS PRESCRIÇÕES DE AZITROMICINA DURANTE
A PANDEMIA DA COVID 19 E OS POSSÍVEIS RISCOS Á
POPULAÇÃO**

Artigo científico original apresentado para
Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de
Curso ao Colegiado de Farmácia da Faculdade
Santo Antônio como requisito para a obtenção
de título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Luana de
Menezes de Souza.

ALAGOINHAS-BA

2023

JOSÉ GABRIEL SANTOS DOS REIS
MARCOS VINICIUS DA CONCEIÇÃO SANTOS

**AUMENTO DAS PRESCRIÇÕES DE AZITROMICINA DURANTE
A PANDEMIA DA COVID 19 E OS POSSÍVEIS RISCOS À
POPULAÇÃO**

Artigo científico original apresentado para
Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de
Curso ao Colegiado de Farmácia da Faculdade
Santo Antônio como requisito para a obtenção
de título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Luana de
Menezes de Souza.

Banca Examinadora:

Prof. Luana de Menezes de Souza
Faculdade Santo Antônio

Prof. Andrei Brettas Grunwald
Faculdade Santo Antônio

Prof. Romildo dos Santos
Faculdade Santo Antônio

AUMENTO DAS PRESCRIÇÕES DE AZITROMICINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 E OS POSSÍVEIS RISCOS À POPULAÇÃO

José Gabriel Santos dos Reis¹

Marcos Vinicius da Conceição Santos²

Luana Menezes de Souza³

Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Santo Antônio (FSA) Campus Alagoinhas – BA – Brasil

E-mail: jose.201910739@fsaa.edu.br, marcos.201910740@fsaa.edu.br

RESUMO: No final do ano de 2019, foi dado o início da disseminação da doença causada pela COVID-19, que em pouco tempo se tornou uma pandemia. Por se tratar de algo novo e pouco estudado, medidas emergenciais com o objetivo de diminuir os sintomas nos pacientes, foram aproveitadas. A azitromicina que possui características imunomoduladoras e antivirais foi utilizada nesse intuito. Contudo, o uso irracional desse medicamento pode trazer riscos a curto e longo prazo, como por exemplo a resistência a esse antimicrobiano. O nosso objetivo é de estudar o uso irracional da azitromicina durante a pandemia da COVID-19, assim como os possíveis futuros riscos para a população e os motivos que culminaram ao seu uso.

Palavras chaves: azitromicina, covid-19, resistência bacteriana.

ABSTRACT: At the end of 2019, the disease caused by COVID-19 began to spread, which quickly became a pandemic. As it is something new and little studied, emergency measures with the aim of reducing symptoms in patients were used. Azithromycin, which has immunomodulatory and antiviral characteristics, was used for this purpose. However, the irrational use of this medication can bring short and long-term risks, such as resistance to this antimicrobial. Our objective is to study the irrational use of azithromycin during the COVID-19 pandemic, as well as the possible future risks for the population and the reasons that led to its use.

Keywords: azithromycin, covid-19, bacterial resistance.

1 INTRODUÇÃO

No final de outubro de 2020, quase um ano desde o final de 2019, a doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), espalhou-se pelo mundo, com mais de 46 milhões de infecções e mais de 1,1 milhão de mortes, tornando-se recentemente um terrível destruidor de vidas humanas (ZEQUN et al., 2020). Em 27 de abril de 2020, a doença do coronavírus 2019 (COVID 19) foi considerada responsável por 207.885 mortes confirmadas em todo o mundo desde dezembro de 2019 e o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) tornou-se um tremendo desafio para o mundo. Na verdade, perturbou rapidamente as economias e levantou questões sociais profundas,

¹ Graduando em Farmácia

² Graduando em Farmácia

³ Farmacêutica

como poucas outras doenças antes. Daí a necessidade de tratamentos relevantes para aliviar os sintomas da COVID-19, prevenir seu agravamento e melhorar o seu prognóstico antes que qualquer vacina eficiente esteja disponível. Os ensaios clínicos foram lançados com terapias antivirais e imunomoduladoras para avaliar a sua eficácia e segurança no combate ao SARS-CoV-2 infecções ou pelo menos atenuar suas complicações pulmonares (GÉRARD et al., 2020).

Demonstrou-se que medicamentos já utilizados para outros fins exercem um efeito antiviral através de vários mecanismos, incluindo o bloqueio da entrada viral na célula, a inibição de uma enzima codificada pelo vírus ou o bloqueio da formação de partículas. Dentre os agentes utilizados no Brasil para controle da infecção pela COVID-19, destacam-se os corticoides e a azitromicina (NETO et al., 2021).

A azitromicina foi rapidamente adotada como medicamento reaproveitado para o tratamento da COVID-19, apesar da falta de evidências de alta qualidade. [...]

O interesse na azitromicina foi alimentado por resultados de tratamento favoráveis em outras pneumonias virais, um efeito antiviral documentado sobre SARS-CoV-2 in vitro e séries de casos não controlados no início da pandemia. Seus efeitos antivirais presumivelmente resultam da interferência na ligação mediada pelo receptor, no escape lisossômico viral, nas vias de sinalização celular intracelular e no aumento da expressão do interferon tipo I e III. Seus efeitos imunomoduladores podem mitigar a inflamação excessiva e beneficiar o reparo tecidual. Atualmente, relatórios in vivo sobre azitromicina na COVID-19 são conflitantes e não endossam seu uso generalizado fora dos ensaios clínicos (GYSELINCK et al., 2021).

A pandemia levou ao surgimento de drogas reposicionamento como uma estratégia de curto prazo para produzir um tratamento para COVID-19 e o uso de medicamentos antimicrobianos em ensaios clínicos como um potencial terapia direta para tratar e prevenir a COVID-19 aumentou. Além disso, o rápido aumento no uso de antibióticos, especialmente em hospitais, poderia exercer uma forte pressão seletiva sobre as bactérias para desenvolver resistência. Isto poderia contribuir para um aumento no surgimento de organismos multirresistentes (MDRO) nos meses e anos seguintes ao final da pandemia (PAULA et al., 2022).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Vírus e suas características

Segundo TRABULSI (2015), os vírus são conhecidos agentes infecciosos, causadores de doenças em humanos, animais ou plantas. Em humanos, são responsáveis por uma série de infecções benignas, como gripes e verrugas, assim como podem ser causa de doenças graves, como poliomielite, AIDS e mesmo câncer.

Para TORTORA (2012), ao contrário das células procarióticas e eucarióticas, nas quais o DNA é sempre o material genético principal (o RNA possui um papel auxiliar), os vírus podem possuir tanto DNA como RNA, mas nunca ambos. O ácido nucleico dos vírus pode ser de fita simples ou dupla. Assim, existem vírus com DNA de fita dupla, DNA de fita simples, RNA de fita dupla e RNA de fita simples. Dependendo do vírus, o ácido nucleico pode ser linear ou circular. Em alguns vírus (como o vírus da gripe), o ácido nucleico é segmentado.

De acordo com TRABULSI (2015), como o genoma celular normalmente metaboliza DNA, os vírus de RNA devem conter ou sintetizar enzimas próprias para

serem processados, como, por exemplo, RNA transcriptases e replicases. Os RNAs virais também podem ser de fita dupla ou simples e lineares ou circulares. [...]

Alguns vírus de RNA apresentam o genoma segmentado, ou seja, separado em várias moléculas. Por exemplo, o genoma do vírus influenza (da gripe) é composto de oito segmentos separados de ssRNA-. O genoma dos rotavírus é composto de 11 segmentos de dsRNA. A segmentação do genoma tem grande importância na possibilidade de gerar diversidade do vírus.

Segundo TORTORA (2012), o tamanho viral é determinado com o auxílio da microscopia eletrônica. Vírus diferentes variam consideravelmente em tamanho. Apesar de a maioria deles ser um pouco menor que as bactérias, alguns dos maiores vírus (como o vírus da vaccínia) são praticamente do mesmo tamanho de algumas bactérias pequenas (como micoplasmas, riquetsias e clamídias). O comprimento dos vírus varia de cerca de 20 a 1.000 nm.

2.2 Coronavírus, sars-cov2 e covid-19

De acordo com BROOKS et al. (2014), os coronavírus são grandes vírus de RNA dotados de envelope. Os coronavírus humanos provocam resfriado comum, infecções do trato respiratório inferior e, também, têm sido implicados na gastroenterite de lactentes. Um novo coronavírus foi identificado como causador de um surto mundial da síndrome respiratória aguda grave (severe acute respiratory syndrome [SARS] em 2003. Os coronavírus de animais causam doenças de importância econômica em animais domésticos. Os coronavírus de animais inferiores estabelecem infecções persistentes em seus hospedeiros naturais. Devido à dificuldade de efetuar culturas, os vírus humanos são pouco caracterizados.

Segundo VARGAS et al. (2020), a sua estrutura viral são vírus envelopados, pleomórficos ou esféricos, que possuem como genoma o RNA e cujo tamanho varia de 80 a 120 nm de diâmetro. Superficialmente, podem ser observadas projeções da glicoproteína spike (S), que como a maioria dos betacoronavírus, possui dímeros da proteína hemaglutinina-esterase (HE). O envelope viral é composto por duas proteínas que se destacam: a proteína M e a proteína E, sendo a primeira a mais abundante, enquanto a segunda se caracteriza pelo seu caráter hidrofóbico; ambas as proteínas são fundidas com membranas lipídicas obtidas da célula hospedeira. O genoma é composto por RNA de fita simples, não segmentado e de polaridade positiva, carregado com aproximadamente 27 a 32 quilobases, que codificam 16 proteínas não estruturais; para evitar a desintegração do genoma, o RNA é ligado a outra proteína estrutural conhecida como nucleoproteína (Proteína N).

Conforme BROOKS et al. (2014), coronaviridae é uma das duas famílias, juntamente com Ateriviridae, pertencentes a ordem Nidovirales. As características utilizadas para classificar os Coronaviridae consistem em morfologia das partículas, estratégia singular de replicação do RNA, organização do genoma e homologia da sequência dos nucleotídeos. Existem duas subfamílias (Coronavirinae e Torovirinae) e cinco gêneros (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Bafinivirus e Torovirus) na família Coronaviridae. Os dois primeiros e o último gênero apresentam vírus que provocam infecções humanas.

Segundo MALONE et al (2022), os coronavírus usam uma coleção involuntariamente grande de enzimas de síntese e processamento de RNA para expressar e replicar um genoma que é duas a três vezes maior do que o da maioria dos outros vírus

de RNA. A enzima central de transcrição e replicação é a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que sintetiza todo o RNA viral e é um alvo comprovado para medicamentos antivirais. A replicação e transcrição bem-sucedidas também implicam o uso de sinais específicos de reconhecimento de RNA para iniciar a síntese de RNA, sustentando a processabilidade e fidelidade do RdRp, o limite de mRNA viral para garantir a tradução pelos ribossomos do hospedeiro e a regulação espacial e temporal do ciclo viral dentro da célula infectada. As proteínas não estruturais que auxiliam o RdRp a desempenhar essas funções, constituem alvos adicionais para o desenvolvimento de medicamentos antivirais. Tal como o RdRp, algumas destas proteínas não estruturais são conservadas na maioria dos vírus de ARN, enquanto outras são exclusivas dos coronavírus 3·4·5.

De acordo com MADIGAN et al (2016), o coronavírus entrou na cadeia alimentar do homem por meio do consumo de alimentos exóticos de origem animal, como gatos almiscarados (um pequeno animal noturno, similar aos gatos domésticos). O coronavírus da SARS (SARS-CoV) (Figura 1) é provavelmente originário de morcegos. Os gatos almiscarados aparentemente adquirem o vírus consumindo frutos contaminados por fezes de morcegos. O SARS-CoV provavelmente evoluiu ao longo de um período de tempo nos morcegos e desenvolveu, provavelmente de forma acidental, a capacidade de infectar gatos almiscarados e, então, seres humanos. Assim como muitos vírus do resfriado comum, o SARS-CoV é um vírus de RNA relativamente robusto, de fácil disseminação e difícil contenção (R0 de 3,6). Uma vez no ser humano, o SARS-CoV dissemina rapidamente de pessoa para pessoa por espirros e tosse e pelo contato com fômites ou fezes contaminadas. Em uma situação comum, o surgimento de um novo vírus do tipo de um resfriado não é considerado preocupante, porém o SARS-CoV provocou infecções com mortalidade significativa. Ocorreram cerca de 8.500 infecções comprovadas por SARS-CoV, com mais de 800 mortes, correspondendo a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10%. Em indivíduos acima de 65 anos, a taxa de mortalidade chegou próxima aos 50%, atestando a virulência de SARS-CoV como um patógeno humano.

Segundo LANA et al (2016), o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Em 9 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou a circulação do novo coronavírus. No dia seguinte, a primeira sequência do SARS-CoV-2 foi publicada por pesquisadores chineses. Em 16 de janeiro, foi notificada a primeira importação em território japonês. No dia 21 de janeiro, os Estados Unidos reportaram seu primeiro caso importado. Em 30 de janeiro, a OMS declarou a epidemia uma emergência internacional (PHEIC). Ao final do mês de janeiro, diversos países já haviam confirmado importações de caso, incluindo Estados Unidos, Canadá e Austrália. No Brasil, em 7 de fevereiro, havia 9 casos em investigação, mas sem registros de casos confirmados.

Conforme LIMA (2020), diagnóstico definitivo do novo coronavírus é feito com a coleta de materiais respiratórios (aspiração de vias aéreas ou indução de escarro). O diagnóstico laboratorial para identificação do vírus é realizado por meio das técnicas de proteína C reativa em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Orienta-se a coleta de aspirado de nasofaringe ou *swabs* combinado (nasal/oral) ou também amostra de secreção respiratória inferior (escarro ou lavado traqueal ou lavado broncoalveolar). Para confirmar a doença é necessário realizar exames de biologia molecular que detecte o RNA viral. Os casos graves devem ser encaminhados a um hospital de referência para isolamento e tratamento. Os casos leves devem ser

acompanhados pela atenção primária em saúde e instituídas medidas de precaução domiciliar.

O espectro clínico da infecção por coronavírus é bastante amplo, variando desde um simples resfriado até uma pneumonia grave. Clinicamente, a COVID-19 apresenta-se inicialmente como uma síndrome semelhante à gripe. Indivíduos com COVID-19 geralmente desenvolvem sinais e sintomas, como doença respiratória leve e febre persistente, em média 5 a 6 dias após a infecção (variação de 1 a 14 dias). A febre é persistente, em contraste com o declínio progressivo observado nos casos de gripe. A febre pode não estar presente em alguns casos, como naqueles que ocorrem em pacientes muito jovens, idosos ou imunocomprometidos, bem como naqueles que usaram medicação antitérmica. Nas crianças, a doença parece ser relativamente rara e ligeira, apenas aproximadamente 2,4% de todos os casos notificados ocorrem em indivíduos com menos de 19 anos de idade, dos quais apenas 2,5% e 0,2% desenvolveram doença grave ou crítica, respectivamente.

3 REFERÊNCIAS

ALTERTHUM, Flavio. TRABULSI, Luiz Rachid. **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 623, 625 p.

BROOKS. G.F. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 613 p.

GÉRARD, A. et al. **French Network of Pharmacovigilance Centers. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers**. França, Therapie. v.75, p.371-379, 2020.

GYSELINCK, I. et al. **Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence**. Bélgica, BMJ open respiratory research v. 8,1, e000806, 2021.

LANA, R. M. et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva**. Cadernos de Saúde Pública [online]. v. 36, 2020.

LIMA, C.M.A.O. **A doença do novo coronavírus (COVID-19)**. Radiologia Brasileira, v. 53, 2020.

MADIGAN. M. T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 835 p.

MALONE, B. et al. **Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design**. Nature reviews. Molecular cell biology v. 23,1, 2022.

NETO, L. M. et al. **Use of glucocorticoids and azithromycin in the therapy of COVID-19**. Pharmacological reports. v. 73,6, p.1513-1519, 2021.

PAULA, H. S. C. et al. **An overview on the current available treatment for COVID-19 and the impact of antibiotic administration during the pandemic**. Ribeirão Preto, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 55, e11631, 2022.

TORTORA, Gerard J. et al. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 371, 372 p.

VARGAS, M. C. et al. **El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19**. Revista Médica Herediana, v. 31, n. 2, p. 125-131, 2020.

ZEQUN, Z. 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**. Eur J Pharmacol. v.15, p.893, 2021.