III Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-line

USO DA AZITROMICINA (AZM) COMO PROPOSTA DE TRATAMENTO AO NOVO CORONAVÍRUS: SERÁ O INÍCIO DO DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA?

JAÍNE DAS GRAÇAS OLIVEIRA SILVA RESENDE; JANE DAISY SOUSA ALMADA RESENDE

RESUMO

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo vírus (SARS-CoV2). Esta patologia foi descoberta em Wuhan, na China, onde alguns pacientes começaram a apresentar sintomas de insuficiência respiratória aguda. Este vírus é formado de RNA-zoonótico, envelopado, fita simples e possui várias e pículas em sua superfície, denominando-o assim de coronavírus devido ao seu formato de coroa. A Azitromicina, muito prescrita pela equipe de saúde para tratar infecções das vias escala para o tratamento aéreas superiores, como as pneumonias, foi utilizada em grande desta enfermidade, pois na ausência de fá macos que pudessem promover a cura do paciente, equipes de saúde iniciaram prescrições com esta droga devido a estudos *in vitro* mostrarem uma eficácia no combate a alguns vírus como *H1N1, Zika vírus,* dentre outros. Isso levou a população a uma busca desenfreada por tal medicamento nas drogarias de todo o Brasil, levando a um desabastecimento dos estabelecimentos comerciais e também a automedicação por parte da sociedade. Este uso indiscriminado pode proporcionar o desenvolvimento de me anismos de resistência bacteriana ao medicamento, justificando a proposta deste estudo. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito do uso do antibiótico Azitromicina no tratamento do Covid-19 e um possível desenvolvimento de resistência bacteriana devido ao seu uso indiscriminado durante a pandemia. Como resultado deste estudo, foi possível identificar o so indiscriminado da azitromicina, um antibiótico utilizado em outras patologias, mas sem comprovação científica no tratamento do Covid-1 do cidadão brasileiro e ; perceber a influência negativa das *fake news* na conduta e ações uma evolução em relação a resistência bacteriana ao fármaco estudado. Para mudar a conduta da sociedade em relação à autom dicação, é necessário apresentar medidas de medicamentos. onscientização à população em relação ao uso racional de

Palavras-chave: alternativa terapêutica; uso indiscriminado; antibiótico; microrganismo; COVID-19

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, pacientes começaram a apresentar sintomas relacionados a uma pneumonia de origem desconhecida, posteriormente identificada como uma infecção envolvendo vírus, o novo Coronavírus, denominado SARS-Cov2 (UZUNIAN, 2020).

Este vírus, que trouxe um elevado número de mortes a nível mundial, se espalhou por todos os países do mundo, configurando em março de 2020 pela Organização Mundial da

DOI: 10.51161/iii-conamic/16129

Saúde (OMS), a pandemia do COVID-19 (LIMA, 2020).

Diante deste cenário pandêmico, as pessoas começaram a procurar nas drogarias, fórmulas mágicas para prevenir ou curar o Covid-19. Assim, observou-se um crescimento exponencial no uso de alguns medicamentos, como a azitromicina, um antimicrobiano de amplo espectro, derivado da classe dos macrolídeos. Este fármaco atua em infecções que acometem o trato respiratório superior, como bronquites e pneumonias (MATZNELLER *et. al*, 2013), além de haver estudos *in vitro* mostrando sua ação anti-inflamatória e antiviral nos vírus *Influenza A, H1N1 e Zika Vírus* (ASTRO e DE CURTIS, 2015).

Embora existam estudos mostrando sua ação positiva em alguns tipos de vírus, ainda não há comprovação científica de sua eficácia no tratamento do Covid-19. Mesmo assim, a prescrição desse medicamento tem sido realizada e a população leiga tem realizado a automedicação, estimulada pelas *Fake news* e por profissionais da área de saúde ou não (GUIMARÃES, *et. al*., 2010).

Sendo assim, a automedicação, quando executada de forma indiscriminada, seja através da superdosagem ou em indivíduos vulneráveis, podem gerar alterações renais e hepáticas, além de outras reações adversas e acelerar os mecanismos de resistência microbiana (WONG, 2020). Como desdobramento, há um aumento dos gastos para o paciente e cofres públicos, atingindo diretamente o sistema de saúde (ARRAIS, *et. al*., 1997).

Logo, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito do uso do antibiótico Azitromicina no tratamento do Covid-19 e uma possível resistência bacteriana devido ao seu uso indiscriminado durante a pandemia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo teve como metodologia, a realização de uma revisão de literatura a respeito do uso do antibiótico Azitromicina no tratamento do Covid-19 e um possível desenvolvimento de resistência bacteriana devido ao seu uso indiscriminado durante a pandemia.

Os critérios de inclusão para este estudo foram artigos originais, completos e de acesso gratuito nas bases de dados: *Scielo, Dynamed Pro* e *Google Acadêmico*, e que tenham como descritores: “azitromicina”; “uso indiscriminado de antimicrobiano”; “pandemia do Covid-19”; “resistência bacteriana a azitromicina” e como critérios de exclusão trabalhos que não estejam completos, artigos pagos e que não atendam aos objetivos do estudo. De um total de 40 artigos pesquisados, somente 22 manuscritos foram selecionados para este estudo.

Esta pesquisa não necessitou da aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), por se tratar de um estudo documental não envolvendo seres humanos e animais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mais nova cepa de vírus responsável pela pandemia que assolou o mundo (Coronavírus – SARS-CoV2), pertencente à família de vírus chamada *Coronaviridae*, assim conhecida por possuir um RNA (ácido ribonucleico - responsável pela síntese proteica nas células) como material genético e em sua estrutura uma única molécula de RNA positivo (RNA+), é responsável pelo aparecimento de doenças comuns em seres humanos como episódios de diarreias e resfriados (DOMENICO *et. al.*, 2020).

A estrutura do SARS-CoV2 é constituída por 29 tipos de proteínas virais identificadas, sendo a proteína S a responsável por se ligar na célula hospedeira por meio da ligação ao receptor celular e promover a fusão membranosa. Em relação à proteína N, esta participa do processo de regulação da replicação viral (UZUNIAN, 2020). Ressalta-se que, as infecções moderadas a graves causadas pelo SARS-CoV2 promovem um quadro inflamatório seguido

DOI: 10.51161/iii-conamic/16129

de lesões nos tecidos pulmonares (YE *et al*., 2020).

Diante da dificuldade e demora em desenvolver um medicamento que promovesse a melhora e a cura dos casos de Covid-19, a solução imediata foi utilizar a estratégia de "Reposicionamento de Medicamentos", ou seja, fármacos que já atuam no tratamento de outras patologias, com perfil de segurança para o paciente e eficácia já conhecidos, passaram a ser usados como alternativas de tratamento no combate ao Covid-19. Assim, diversas classes medicamentosas foram, em grande escala, testadas, desde antirretrovirais, corticoides, antiparasitários, antimaláricos e antibióticos (LIMA *et. al*, 2020; HARRISON, 2020).

Um dos medicamentos mais utilizados foi a AZM, um antibiótico muito usado em infecções bacterianas (YE *et al*., 2020). Esta droga é o primeiro antibiótico pertencente à classe dos Macrolídeos e com vários integrantes muito usados no cotidiano clínico, sendo todos derivados semissintéticos da eritromicina (MALDONADO-CALDERÓN *et al*., 2018).

A ação da AZM nos casos de Covid-19 se baseia na tentativa de inibir a replicação viral e atuar na atividade imunomoduladora, diminuindo a gravidade da doença (MALDONADO-CALDERÓN *et. al*., 2018). De acordo com Maldonado-Calderón *et. al*., (2018), o mecanismo de ação da atividade imunomoduladora da AZM se dá pela supressão da ativação das células do sistema imune linfócito T helper CD4+ (Th CD4+), redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina IL-1β, interleucina IL-6, interleucina IL-8,interleucina IL-12, interferon gama IFN-γ, fator de necrose tumoral alfa TNF-α, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos GM- CSF), além da mudança na polarização para fenótipo anti-inflamatório e aumento da apoptose em macrófagos alveolares (MALDONADO-CALDERÓN *et al.,* 2018).

Segundo Neto (2020), neste cenário de pandemia, os mecanismos de ação antivirais da AZM incluem: a ligação da droga ao local de ligação ao gangliosídeo, disposto na proteína Spike do SARS-COV2, além de interferir no receptor cluster de diferenciação 147 (CD147) do ligante, e outro mecanismo antiviral ocorre através de um aumento no potencial hidrogeniônico (pH) lisossomal, provocando um prejuízo na atividade das catepsinas clivadoras da proteína S, prejudicando o processo de endocitose (NETO, 2020).

Porém, diante deste panorama assustador e incerto, a sociedade, mediante prescrição médica em grande escala, iniciou uma busca de forma indiscriminada deste medicamento nas drogarias para o tratamento do Covid-19. Todavia, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 10 de julho de 2020, uma nota, esclarecendo que não existem até o momento estudos conclusivos que comprovem o uso desse medicamento para o tratamento do Covid-19 e que as indicações não previstas em bula são de escolha e responsabilidade do prescritor (ANVISA, 2020).

Entretanto, há uma grande preocupação por parte dos cientistas, autoridades sanitárias, em relação ao uso desenfreado deste medicamento pela população, principalmente, durante a pandemia do Covid-19, pois, graves reações adversas podem surgir em virtude da automedicação, como problemas cardíacos, hepáticos e oculares (UZUNIAN, 2020).

Além disso, o aumento e arriscado uso inadequado de antibióticos, pode desencadear o crescimento de mecanismos de resistência bacteriana (STEIN, 2020). Tal resistência aos medicamentos antimicrobianos inclui três características importantes:

A primeira refere-se à característica intrínseca: certas espécies bacterianas podem resistir à ação de um determinado antibiótico devido a uma característica na estrutura da bactéria ou no funcionamento metabólico pertencente a cada espécie (BLAIR *et. al*., 2017);

A segunda faz alusão à característica adquirida: está relacionada a mutações que podem ocorrer durante o processo de replicação celular. Também podem ser induzidas por meio de agentes mutagênicos como agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio, radiações ionizantes e não ionizantes (CASTANHEIRA, 2013);

A terceira está relacionada à característica adquirida através de material genético que

DOI: 10.51161/iii-conamic/16129

provêm do meio exterior como aquele que estava presente em outros microrganismos e que tenham genes de resistência que são difundidos por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal (COSTA, 2017).

O estudo realizado por Silva (2022), em um hospital da rede privada, situado na cidade de Natal/RN mostrou que 4.238 culturas analisadas para bactérias no período de 2019 a 2021, ou seja, 84,9% apresentaram-se positivas. Por este trabalho, não houve diferença no número de contaminações entre pacientes do sexo masculino e feminino. Pelas análises microbiológicas realizadas, observou-se que a prevalência de resultados positivos foi encontrada em hemoculturas (31,6%), uroculturas (30%) e oriundas das Unidades de Terapia Intensivas (41,9%). De acordo com os resultados estatísticos deste estudo (SILVA, 2022):

os pacientes com COVID-19 apresentaram 12,1% de coinfecção bacteriana. As bactérias mais prevalentes foram *Staphylococcus spp*. (27,6%), *Klebsiella spp.* (25,6%), *Pseudomonas spp.* (22,4%) e *Escherichia coli* (11,6%). A multirresistência foi observada em 63,9% das bactérias com as seguintes prevalências: *Acinetobacter spp*. (86,8%), *Pseudomonas spp*. (69,1%), *Staphylococcus spp.* (81,8%) e *Klebsiella spp*. (58,3%). Foi verificada uma associação estatisticamente significativa (p=0,001). (SILVA, 2022).

Estes dados apresentados reforçam a preocupação das autoridades sanitárias em relação ao uso indiscriminado de antibióticos e a geração de mecanismos de resistência das bactérias à AZM. Estes causam grandes impactos para o sistema de saúde, pois aumentam as taxas de morbidade e mortalidade. Logo, é necessário que se faça um trabalho de sensibilização e conscientização junto à população, no sentido de promover o uso consciente de antimicrobianos (FREIRES e JUNIOR, *et. al*., 2022).

Este trabalho inclui a implantação de estratégias que chegue ao alcance da sociedade sobre o uso adequado de medicamentos e que sejam aplicadas as medidas regulatórias cabíveis para impedir a automedicação indevida e a divulgação de fármacos sem a devida segurança e eficácia comprovadas (MELLO, 2021).

Assim, é extremamente importante o papel desempenhado pelo farmacêutico na atenção e orientação farmacêutica. Este deve direcionar a farmacoterapia do paciente, incluindo o acompanhamento terapêutico, auxiliando-o na promoção do uso racional de medicamentos, reduzindo assim, possíveis erros nas tomadas das medicações e reações adversas, além de evitar interações medicamentosas, pois o farmacêutico, através da aplicação da farmácia clínica durante a consulta farmacêutica, pode também promover a conciliação medicamentosa (SOUSA, *et. al*., 2021).

4 CONCLUSÃO

A azitromicina é o primeiro antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos, e como apresenta propriedades antivirais e imunomoduladoras, tem sido utilizada em grande escala nos casos de Covid-19. Porém, com o uso indiscriminado deste fármaco, as bactérias têm apresentado mecanismos de resistência a este medicamento. Isto tem sido uma grande preocupação por parte da comunidade científica e autoridades sanitárias, uma vez que teremos bactérias multirresistentes, principalmente em ambiente hospitalar. Como consequência, a gama de antimicrobianos que o mercado oferece terá pouco, ou não apresentará eficácia no controle das doenças bacterianas. Como tarefa continuada a este estudo, fica a sugestão de dar prosseguimento ao trabalho de conscientização da sociedade em relação ao uso racional de medicamentos e a desmitificação das *fake news.*

REFERÊNCIAS

ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020. Orientações para serviços de

saúde: medidas se prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-COV-2) – atualizada em 25 fev. 2021. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/covid-19-orientacoes-da-anvisa-para-servicos-de-saude/#:~:text=Na%20Nota%20T%C3%A9cnica%204%20%E2%80%93%20Publicada,CoV%2D2)%2C%20segundo%20evid%C3%AAncias. Acesso em: 10 fev. 2023.

ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S.; CARVALHO, M.L.; RIGHI, R.E.; ARNAU, J.M. Perfil da automedicação no Brasil. Revista Saúde Pública. 1997, v. 31, p. 71-7. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsp/a/yMXnDgvKwzmqB7VcyYLJJcT/?lang=pt. Acesso em: 08 fev. 2023.

ASTRO, V.; DE CURTIS, I. Plasma membrane–associated platforms: Dynamic scaffolds that organize membrane-associatedevents. Science signaling, 2015, v. 8, n. 367. Disponível em: May 6, 2015 http://stke.sciencemag.org. Acesso em: 07 fev. 2023.

BLAIR, J. M. et.al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. Nature Reviews Microbiology. 13(2), 42- 51. 10.18468/estcien. 2017, v. 7, n. 2.p. 45-57. Disponível em: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1038/nrmicro3380. Acesso em: 07 fev. 2023.

CASTANHEIRA, B.A.M.G. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Monografia (Dissertação de Mestrado) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 2013. Disponível em: https://recil.ensinolusofona.pt. Acesso em: 07 fev. 2023.

COSTA, A.L.; SILVA JUNIOR, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP), Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017. DOI: 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/320030697_Resistencia_bacteriana_aos_antibioticos_e_Saude_Publica_uma_breve_revisao_de_literatura. Acesso em: 17 fev. 2023.

DOMENICO, B. et. al. A nova epidemia de coronavírus de 2019: evidências da evolução do vírus. Journal of Medical Virology. 92(4): 455–459. Abr. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166400/. Acesso em: 10 de fev. 2023.

FREIRES, M.S.; JUNIOR, O.M.R.. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. Research, Society and Development, 2022, v. 11, n. 1. Disponível em: DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd- v11i1.25035. Acesso em: 01 fev. 2023.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta de Novos Agentes. Química Nova. 33(3): 667-679, 2010. Disponível em: https://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=5068. Acesso em: 01 fev. 2023.

HARRISON, C. Coronavirus Puts Drug Repurposing on the Fast Track. Nat Biotechnol 2020; 38:379-81. Disponível em: https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1. Acesso em: 02 fev. 2023.

LIMA, C.M.A.O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiol Bras. 2020 Mar/Abr; 53(2):V–VI. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt. Acesso em: 11 fev. 2023.

LIMA, W.G.; BRITO, J.C.M.; OVERHAGE, J. et al. The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review. Arch. Virol. 2020, v. 165, 1729–1737. doi: 10.1007/s00705-020-04693-5 Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276657/. Acesso em: 03 fev. 2023.

MALDONADO-CALDERÓN, J.L.; LÓPEZ-MÁRQUEZ, F.C.; RUIZ-FLORES, P. [¿Azitromicina como tratamiento contra Chlamydia trachomatis?]. Gac Med Mex. 2018;154(6):689-692. Spanish. doi: 10.24875/GMM.17003458. PMID: 30532107. Disponível em: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83932. Acesso em: 17 fev. 2023.

MATZNELLER, P. et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013, v. 57, n. 4, p. 1736-1742. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3623349/pdf/zac1736.pdf. Acesso em: 20 fev. 2023.

MELO, J.R.R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. Caderno de Saúde Pública. 2021, v. 37, n. 4. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311X00053221. Acesso em: 01 de fev. 2023.

NETO, I.F.S.; RICARDINO, I.E.F.; SOUZA, M.N.C.; MENDES, R.C. Alvos moleculares dos Fármacos no tratamento da Covid-19. Cadernos de prospecção – Salvador. 2020, v. 13, n.5, p.1251-1271. Disponível em: DOI: http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i5.38061. Acesso em: 19 fev. 2023.

SILVA, R. F. DA. Impacto da pandemia da Covid-19 no perfil de resistência bacteriana em um hospital da cidade de Natal/RN. 2022. Monografia (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Centro de Biociências – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal/RN – 2022. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/50006/1/ImpactopandemiaCovid19_Silva_2022.pdf. Acesso em: 18 fev. 2023.

SOUZA, E.S.; MARTINS, W.P.; MORAIS, Y.J. Intervenção farmacêutica no uso indiscriminado da ivermectina: um estudo comparativo. Research, Society and Development, 2021 v. 10, n. 11. Disponível em: http://dx.doi.org/10.33448/rsd- v10i11.19787. Acesso em: 12 fev. 2023.

STEIN, C.; FALAVIGNA, M.; PAGANO, C.G.M.; GRÄF, D.D.; MATUOKA, J.Y.; OLIVEIRA, Jr.; MEDEIROS, F.C.; BRITO, G.V.; MARRA, L.P.; PARREIRA, P.C.L.; BAGATTINI, A.M.; PACHITO, D.V.; RIERA, R.; COLPANI, V. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. 2020. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em: 10 fev.2023

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. Jornal Brasileiro de Patologia e

Medicina Laboratorial. v. 56, p. 1-4, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053. Acesso em: 11 fev. 2023.

WONG, A. COVID-19 and toxicity from potential treatments: Panacea or poison. Emerg Med Australas. 2020 Aug;32(4):697-699. Disponível em: doi: 10.1111/1742-6723.13537. Epub 2020 May 12. PMID: 32378805; PMCID: PMC7267590. Acesso em: 19 fev. 2023.

YE Q.; WANG B.; MAO J. The pathogenesis and treatment of the`Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020 Jun;80(6):607-613. Disponível em: doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152; PMCID: PMC7194613. Acesso em: 19 fev. 2023.