

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ (FACENE/RN)
CURSO DE FARMÁCIA

ALDELAN DA SILVA FERREIRA FILHO

**INDICAÇÃO E USO DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ-RN

2021

ALDELAN DA SILVA FERREIRA FILHO

**INDICAÇÃO E USO DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE) como exigência para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Ma. Camila Miryan de Oliveira Ferreira

MOSSORÓ-RN

2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

F383i Ferreira Filho, Aldelan da Silva.

Indicação e uso da azitromicina no tratamento da Covid-19:
uma revisão integrativa / Aldelan da Silva Ferreira Filho. –
Mossoró, 2021.

29 f. : il.

Orientadora: Profa. Ma. Camila Miryan de Oliveira Ferreira.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Covid-19. 2. Azitromicina. 3. Medicamento. 4.
Evidências. I. Ferreira Filho, Aldelan da Silva. II. Título.

CDU 615.03:616.2

ALDELAN DA SILVA FERREIRA FILHO

**INDICAÇÃO E USO DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada a Faculdade de Enfermagem
Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN - como
parte dos requisitos obrigatórios para obtenção do
título de Bacharel (a) em Farmácia.

Aprovado em 10/12/2021

Banca Examinadora

Prof^ª. Ma. Camila Miryan de Oliveira Ferreira
FACENE/RN

Prof^ª. Dra. Elba dos Santos Ferreira
FACENE/RN

Prof. Dr. José Carlos da Silveira Pereira
FACENE/RN

RESUMO

A pandemia da COVID-19 foi declarada no ano de 2020 causada pelo novo coronavírus. Trata-se de uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2, denominado “*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*” (SARS-CoV-2). A procura por medicamentos que sejam eficazes no combate dessa doença foi realizada através de estudos clínicos. A azitromicina (AZT), um medicamento antibiótico que também apresenta funções imunomoduladoras, desde 2020 vem sendo utilizado como protocolo no tratamento para a COVID-19. Portanto, o presente trabalho buscou apresentar em seu contexto evidências da indicação e uso da azitromicina no tratamento da COVID-19. A metodologia utilizada nesse trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura em bases de dados eletrônicas, artigos eletrônicos publicados em plataformas de pesquisa SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine). Foram empregados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e os DeCS: Azitromicina, Tratamento e COVID-19. Os artigos selecionados foram aqueles datados de 2019 a 2021. Os critérios de inclusão foram artigos dentro dos idiomas português e inglês, de caráter exploratório, descritivo e experimental, dentro da temática proposta neste trabalho e nos critérios de exclusão estão os estudos que estavam fora do tema do trabalho e as publicações que não tinham sido obtidas por meio da opinião de especialistas. O levantamento resultou em 35 artigos encontrados, sendo excluídos 28 e somente 7 artigos selecionados para a realização do presente estudo, evidenciando a identificação das concepções relatadas por cada autor, impulsionando a leitura e facilitando o entendimento da comunidade científica dos dados coletados. As evidências da eficácia da AZT no tratamento da COVID-19 ainda estão em estudos clínicos, alguns estudos mostram resultados benéficos e evidências na interação medicamentosa da azitromicina e hidroxicloroquina, mas não na utilização isolada da AZT. Dessa maneira, ainda são necessários mais estudos clínicos para dar suporte ao emprego isolado da AZT e para evidenciar benefícios no tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Azitromicina; Medicamento; Evidências.

ABSTRACT

The pandemic of COVID-19 was declared in the year 2020 caused by the new coronavirus. It is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The search for drugs that are effective in combating this disease has been conducted through clinical trials. Azithromycin (AZT), an antibiotic drug that also has immunomodulatory functions, has been used as a protocol in the treatment for COVID-19 since 2020. Therefore, the present work sought to present in its context evidence of the indication and use of azithromycin in the treatment of COVID-19. The methodology used in this work is an integrative review of literature in electronic databases, electronic articles published in research platforms SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (National Library of Medicine). The descriptors in Health Sciences (DeCS) were employed, and the DeCS: Azithromycin, Treatment and COVID-19. The selected articles were those dated from 2019 to 2021. The inclusion criteria were articles in Portuguese and English, of exploratory, descriptive and experimental nature, within the theme proposed in this work and in the exclusion criteria were studies that were outside the theme of the work and publications that had not been obtained through expert opinion. The survey resulted in 35 articles found, 28 were excluded and only 7 articles were selected for this study, evidencing the identification of the conceptions reported by each author, boosting the reading and facilitating the scientific community's understanding of the data collected. Evidence for the efficacy of AZT in the treatment of COVID-19 is still in clinical trials, with some studies showing beneficial results and evidence of drug interaction between azithromycin and hydroxychloroquine, but not for the use of AZT alone. Thus, further clinical studies are needed to support the use of AZT alone and to provide evidence of benefit in the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19; Azithromycin; Medicine; Evidence.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1 A COVID-19 – SURGIMENTO E SUAS CARACTERÍSTICAS	8
2.2 VISÃO GERAL DA AZITROMICINA (AZT) E SEU EMPREGO TERAPÊUTICO	10
2.3 ASPECTOS FARMACÓLOGICOS	11
2.4 PROPRIEDADES E MECANISMO ANTIVIRAIS DA AZT	13
2.5 POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS E AÇÃO DA AZT NO TRATAMENTO DA COVID-19.....	14
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se um dos grandes desafios do século XXI. A COVID-19 atingiu mais de 100 países e territórios nos cinco continentes desde suas primeiras contaminações na China em 2019. Os impactos desse vírus afetaram e afetam direta e indiretamente a saúde e a economia da população mundial, em destaque o Brasil que ainda se encontra no enfrentamento contra a COVID-19 (WHO, 2020).

Coronavírus é um vírus zoonótico, um RNA vírus da ordem Nidovirales, da família Coronavirida, denominado de coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (BRASIL, 2020).

Este vírus possui o espectro clínico da infecção causado por coronavírus agindo de forma ampla, que pode apresentar de um resfriado até complicações pulmonares graves. Pode-se destacar dentre as manifestações preocupantes da COVID-19 os problemas respiratórios que podem acarretar insuficiência respiratória e morte. Os sintomas mais comuns relatados são: febre, tosse seca, mialgia ou fadiga, pneumonia e dispneia. Os de menor incidência incluem cefaleia, diarreia, hemoptise, coriza e tosse com secreção (LI et al., 2020).

A infecção suspeita ou confirmada de SARS-CoV-2 em uma grande parcela dos pacientes tem-se a evidência do dano pulmonar correlacionado à gravidade da infecção viral, mas também, a presença de diferentes variantes foi constatada em alguns pacientes. Posto isto, algumas diretrizes sofreram modificações diante do cenário pandêmico, com a intenção da promoção da utilização adequada de antibióticos e traçando o direcionamento desses medicamentos, como a azitromicina, para o tratamento da COVID-19 (SULTANA et al. 2020).

A pandemia do COVID-19 está presente no Brasil e em vários países há mais de um ano, onde cientistas e pesquisadores seguem na procura de medicamentos que comprovem 100% de sua eficácia no auxílio no combate à COVID-19. Desde o surgimento dessa nova doença viral alguns medicamentos foram propostos para o seu tratamento. Contudo, inúmeros medicamentos ainda estão sem a evidência científica para comprovar êxito no tratamento farmacológico (NEGRI et. al, 2020).

Os estudos internacionais existentes sobre o uso de medicamentos no atendimento e o uso precoce aos pacientes com COVID-19, apontam o uso de diferentes terapias medicamentosas que oferecem um nível limitado de evidência. Um dos medicamentos que mostrou objetividade no tratamento da COVID-19 foi a azitromicina, uma medicação com classificação antibiótica como também possíveis ações contra alguns RNA virais entre eles o

zika e o rinovírus (BRASIL, 2020).

A indicação da azitromicina está direcionada para casos de presença de bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas e gram-negativas, como em infecções por pneumonia, uretrites por gonorreia, amigdalites, diarreia bacteriana, entre outras. Dessa forma, é de suma importância à promoção de estudos para comprovar efetividade terapêutica da azitromicina para o combate do coronavírus, como também a presença de eventuais efeitos adversos em humanos ((WYETH, 2021; BRITO et.al, 2020).

Como se trata de um novo vírus, vários agentes antivirais usados anteriormente para tratar outras infecções por coronavírus, como SARS e MERS, estão sendo considerados os primeiros potenciais candidatos para tratar a COVID-19. Dessa maneira, evidenciaram-se ensaios clínicos da azitromicina no combate a COVID-19 em virtude da urgência em obter o mais breve possível evidências de alta qualidade desse fármaco no tratamento da COVID-19. (ESPOSITO; NOVIELLO; PAGLIANO, 2020). Logo, pretende-se responder a seguinte problemática: Quais são as principais evidências científicas do uso da azitromicina no tratamento da COVID-19?

Diante da problemática surgiu a seguinte hipótese: a Azitromicina é um medicamento utilizado para o controle da infecção e dos sintomas da COVID-19, mostrando evidências clínicas, mas o conhecimento acerca do seu uso e mecanismo de ação ainda precisa ser explorado. Sendo assim, pretende-se com esse trabalho expor como a utilização da azitromicina é feita e quais são as evidências no tratamento da COVID-19.

Logo, a existência da necessidade de tratamentos efetivos contra a COVID-19 decorre da grande contaminação mundial. Tem-se a necessidade de uso de medicamentos que já estão sendo utilizados para outras patologias, mas que possam ser utilizados com sua aprovação e eficácia para combater a infecção (FERREIRA; ADRICOPULO, 2020).

Nesse contexto, tornar-se necessário a busca de medicamentos que garantem efeitos positivos para trazer evidências que comprovem benefícios aos portadores da COVID-19 sem que os efeitos colaterais e adversos não prejudiquem o funcionamento de algum órgão ou trazer riscos a vida (NEGRI et. al, 2020).

Diante do cenário descrito, a importância deste estudo justifica-se em buscar evidências científicas para subsidiar o uso da azitromicina como tratamento farmacológico para a covid 19 que ajudará juntamente com a vacinação a diminuição de transmissão, auxílio no tratamento e consequentemente baixando o índice de morte pela COVID-19 (BRITO et.al, 2020).

Com isso, o presente trabalho tem como objetivo principal apresentar o fornecimento de evidências da indicação e utilização da azitromicina no tratamento da COVID-19. E como

objetivos específicos relatar o emprego terapêutico da azitromicina no tratamento da COVID-19 identificando a eficácia e efeitos colaterais da sua utilização.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A COVID-19 – SURGIMENTO E SUAS CARACTERÍSTICAS

No ano de 2020 e no presente ano de 2021, o Brasil e diversos países espalhados pelo mundo estão enfrentando uma das maiores pandemias já existente causada pela doença COVID-19. A pandemia da COVID-19 tem conduzido praticamente toda a população mundial para uma crise de saúde e em uma situação de emergência da vida humana, testando a população em várias situações e dimensões. (GOUVEIA, 2020).

A pandemia, em uma escala de gravidade, é o pior dos cenários. Ela acontece quando uma epidemia se estende a níveis mundiais, ou seja, se espalha por diversas regiões do planeta (SBMFC, 2020). A OMS declarou a COVID-19 como pandemia em 11 de março de 2020.

No Brasil, no dia 3 de fevereiro de 2020, foi declarada, por meio da Portaria nº 188 do Ministério da Saúde, Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional, após a confirmação dos primeiros casos e diversas ações foram implementadas a fim de conter e de mitigar o avanço da doença, correspondendo a uma classificação de risco em nível 3, em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2) (OLIVEIRA, LUCAS E IQUIAPAZA, 2020).

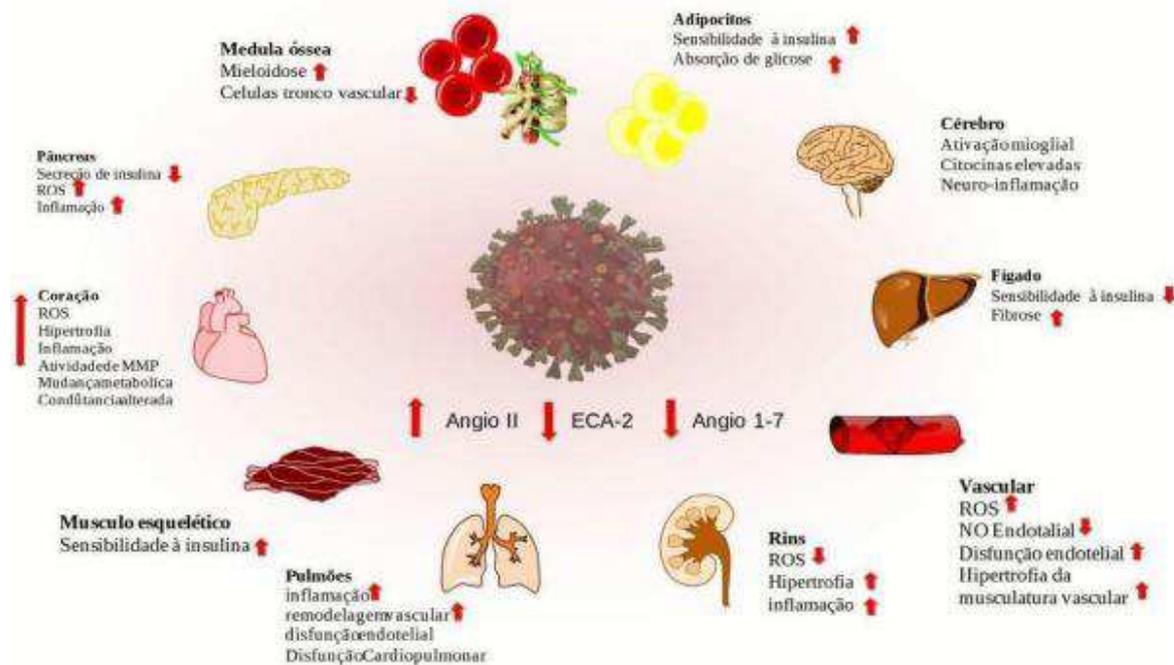
A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), do inglês *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus*. O Sars-CoV-2 surgiu na China em dezembro de 2019, causando uma pandemia e centenas de milhares de mortes no mundo. (ZHU N et.al, 2019).

Os CoV são vírus da ordem Nidovirales, classificados em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Os coronavírus do gênero beta são responsáveis pela maior gravidade e letalidade das infecções promovida por CoV nas últimas duas décadas (CORMAN, 2018). O SARS-CoV-2 apresenta o número básico de reprodução (R0) alto quando comparado a outros coronavírus, chegando a 6,49 na província de Hubei. (LIU Y, 2020). A COVID-19 trouxe diversas mudanças como, o isolamento social, distanciamento, ações de saúde pública, medidas econômicas, desemprego, além de um grande número de mortes.

A fisiopatologia da COVID-19 não está totalmente esclarecida; no entanto, foi confirmado que o SARSCoV-2 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2

(ECA2) em humanos, o que sugere uma patogênese semelhante à SARS. (YAN R, 2020).

Figura 1: Esquemática dos aspectos fisiopatológicos gerais da COVID-19.



Fonte: Almeida et al. (2020).

Uma característica estrutural particular do domínio de ligação ao receptor da glicoproteína Spike do SARS-CoV-2 (responsável pela penetração do vírus nas células hospedeiras) confere uma afinidade de ligação potencialmente maior para a ECA2 nas células hospedeiras, em comparação ao SARS-CoV (LIU Y, 2020).

Além da ligação de alta afinidade com a ECA-2, outra característica particular do SARS-CoV-2 é a presença de subunidade rica em resíduos de arginina (RRAR), localizada entre a junção de S1 e S2 (também conhecido como sítio de clivagem pela furina), que potencializa o potencial infectivo do vírus por ação de proteases da célula hospedeira. (ALMEIDA et. al, 2020).

O meio de diagnóstico mais utilizado e indicado é o teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), em amostras do trato respiratório, com sensibilidade de 60-70%. O método de PCR digital mostrou-se mais sensível para amostras com baixa carga viral. As sorologias tornam-se positivas entre 11-14 dias de infecção (GOUVEIA, 2020).

Ainda sobre os métodos de diagnóstico Gouveia (2020, p. 3) descreve que é utilizada também a radiografia de tórax para diagnóstico e acompanhamento, a identificação de patologia

mais comum é a pneumonia bilateral. Outro método aplicado é a tomografia de tórax, seu direcionamento é para estratificação e diagnóstico em casos duvidosos. Outros métodos comuns são opacidades em vidro fosco e consolidações. As Imagens encontradas que podem ser mais críticas são caracterizadas por aparência de “pulmão branco”. A resolução tomográfica surge após 2 semanas.

A COVID-19 trouxe mudanças para a rotina da população. Para segurança é fundamental manter as medidas de proteção segundo OPAS (2020), tais como: lavagem contínua das mãos com água e sabão ou álcool em gel, ao tossir ou espirrar cobrir com o antebraço (ou utilize um lenço descartável e, após tossir/espirrar, jogue-o no lixo e lave as mãos). O distanciamento entre pessoa é de suma importância de pelo menos 1 metro e, a utilização da máscara quando esse distanciamento não for possível.

Além dessas formas de prevenções, é importante o isolamento social das pessoas infectadas e assintomáticas com o intuito de não propagar a doença. Para evitar a contaminação do vírus no país medidas radicais como quarentena e distanciamento social são necessários com ajuda da conscientização da sociedade todos em prol da saúde coletiva. (AQUINO; LIMA, 2020).

2.2 VISÃO GERAL DA AZITROMICINA (AZT) E SEU EMPREGO TERAPÊUTICO

A AZT é um antibiótico da subclasse dos macrolídeos que possui um amplo espectro de gram-positivos e gram-negativos, além de serem derivados semissintéticos de eritromicina, diferindo desta pela adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina (ASTRO, 2015). Em relação ao seu nome químico, é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, apresenta peso molecular de 749,0 a obtenção é 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 ampliação do espectro de atividade da AZT proporcionou uma meia-vida tecidual prolongada, permitindo durante o tratamento uma diminuição da dose, tornando-se um antibiótico com variado emprego farmacoterapêutico, dessa forma sem emprego em especial no tratamento de infecções bacterianas respiratórias, entéricas e geniturinárias (BAKHEIT et al, 2014).

Nesse contexto, a AZT atua na inibição do crescimento e a reprodução de bactérias, ou seja, impedindo a multiplicação do microorganismo. No entanto, no decorrer do período

pandêmico da COVID-19 vem sendo alvo de vários debates e polêmicas, em relação do seu emprego e a utilização associado com a hidroxicloroquina em razão de efeitos antivirais detectados *in vitro* (CAVALCANTI et al., 2020).

Esse antibiótico apresenta efeitos imunorreguladores bem evidentes, através da modulação da resposta imune inata e adaptativa (ZAROGOULIDIS; PAPANAS; KIOUMIS et al., 2012). À vista disso, é eficaz no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como bronquiolite difusa, bronquiolite pós-transplante, asma não eosinofílica ou rosácea. Além disso, a AZT foi relacionada diretamente com a melhora do desfecho da influenza ou rinovírus que estão no quadro de pneumonias virais, assim como, foi constatado melhoras em pacientes com lesão pulmonar aguda, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (ISHAQUI; KHAN; SULAIMAN, et al.; 2020).

A EMS (2021) complementa descrevendo o seu emprego terapêutico que está direcionado para o tratamento de infecções causadas por organismos susceptíveis em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, infecções da pele e tecidos moles, em otite média e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, azitromicina é indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicada no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

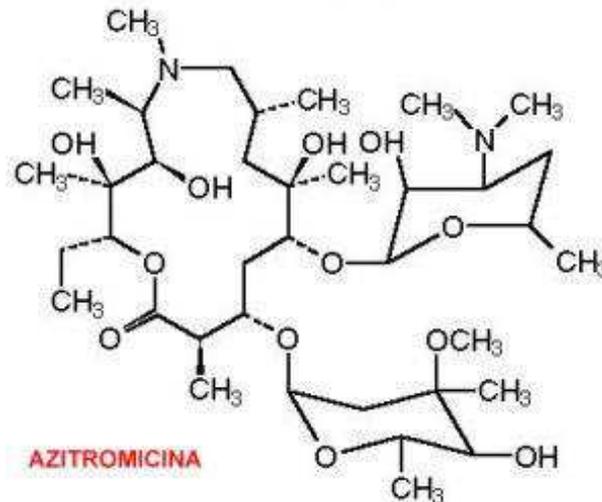
A azitromicina está com registro sanitário válido na ANVISA, com a identificação de “Azitromicina”, “Azitromicina Di-Hidratada” ou “Azitromicina Monoidratada”, como princípio ativo. Este medicamento é comercializado no Brasil sob nomes comerciais como Zirk, Azitromicina Monoidratada 500MG, Tromizir, Azinostil, Astro IV, Azitromicina, Azitromicina Diidratada, entre outras (ANVISA, 2021).

2.3 ASPECTOS FARMACÓLOGICOS

A azitromicina, como já descrito é um macrolídeo, de anel de 15 membros da classe dos azalídeos. Trata-se de um antibiótico seguro, que possui seus efeitos colaterais, mas são considerados leves como, gastrointestinais, na sua grande maioria bem tolerada. (RUBINSTEIN E, 2001). Desse modo, sendo um dos principais antibióticos dessa classe, devido a sua segurança em sua utilização e, também a multiplicidade de bactérias existentes do qual a AZT apresenta ação farmacológica. Na forma química, apresenta em sua

estrutura um anel lactona macrocíclica (CORREA; FUKUSHIMA, 2020).

Figura 2: Estrutura Química da Azitromicina



Fonte: <http://microbiologiavaleadoaco.blogspot.com/2017/09/>

Nesse contexto, a AZT conta com a distribuição extensiva nos tecidos e altas concentrações de medicamentos no interior das células (incluindo fagócitos), consequentemente terão grandes concentrações de drogas em tecidos ou secreções em comparação com concentrações simultâneas de soro. Logo, em experimentos em animais, as maiores concentrações de AZT são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados, elevando grandes concentrações de AZT liberadas diretamente para os locais de infecção (BAKHEIT et al, 2014; MORENO et al, 2009; ASTRO, 2015).

Segundo Zimmermann, Ziesenitz, Curtis, et al. (2018), o prolongamento do QT e a cardiotoxicidade é um fator preocupante, em especial quando combinados com outros fármacos que contêm características prolongadoras do QT. Contudo, ainda que claramente demonstrado para os macrolídeos de anel de 14 membros, como eritromicina e claritromicina, poucos relatos relacionam a azitromicina com eventos adversos cardíacos. Ao contrário das moléculas de anel de 14 membros, a azitromicina não é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP450), o que é responsável por um perfil de interação fármaco-fármaco mais favorável.

Quando administrada oralmente, a AZT é rapidamente absorvida após ingestão oral e tem meia-vida longa. A concentração plasmática máxima é alcançada entre duas e três horas, após uma dose de 500 mg. A ocorrência de sua administração por via oral proporciona a sua biodisponibilidade em 37%. A ligação às proteínas plasmáticas é considerada franca por ser

cerca de 12%, mas as concentrações nos tecidos são mais elevadas do que aquelas no sangue. A meia-vida em tecidos, é de três a quatro dias e após uma dose única de 500 mg, com isso a concentração da maioria dos patógenos nos tecidos-alvo, pulmões e amígdalas excede a CIM 90 (EMS, 2021). Seu grande volume de distribuição é devido a um alto acúmulo intracelular, que possui concentrações teciduais até 100 vezes maiores do que observadas no plasma, segundo estudos de farmacocinética em humanos. (WILDFEUER; LAUFEN; ZIMMERMANN, 1996).

A principal atividade da AZT é bacteriostática, ou seja, sua ação é no impedimento de disseminação da bactéria no organismo. No entanto, existe alguns estudos que apontam uma atividade além da antimicrobiana, mostra propriedades antivirais que são apresentadas pelos macrolídeos, estando entre os fármacos de ação imunomoduladoras em várias doenças respiratórias (JOHNSTON, 2006).

Seu mecanismo de ação é efetivado pelo seu princípio ativo, no qual atua na inibição proteica das bactérias, por meio da ligação à subunidade ribossômica 50S do ribossomo 70S bacteriano, desse modo atuando em bactérias Gram positivas e Gram negativas, sendo empregada contra infecções especialmente as respiratórias que apresenta características pneumônicas ou do trato superior (ACEVEDO et al., 2020).

2.4 PROPRIEDADES E MECANISMO ANTIVIRAIS DA AZT

A atividade antiviral da AZT ocorre de forma direta e indireta nas células epiteliais brônquicas, como também em outras células hospedeiras (GIELEN, JOHNSTON, EDWARDS 2010). Essa atividade viral foi constatada em alguns estudos no SARS-CoV-2, da mesma forma demonstrada para outras doenças virais como a rinovírus, dengue, influenza, vírus parainfluenza, ebolavírus, vírus zika e enterovírus. (DAMLE et al. 2020)

Os efeitos antivirais provavelmente não se devem à ligação direta da azitromicina aos alvos virais, mas às alterações nas funções celulares dos mamíferos que interrompem os mecanismos pelos quais os vírus se replicam, se espalham e sobrevivem. (VENDITTO et al. 2021). Seus efeitos antivirais podem ser também por meio da regulação positiva da produção de interferon. Em um estudo realizado a partir de células epiteliais brônquicas normais, a azitromicina aumentou significativamente os interferons induzidos por rinovírus 1B e rinovírus 16 e a expressão de mRNA do gene estimulado por interferon e a produção de proteínas. (GIELEN, JOHNSTON, EDWARDS 2010).

Lisboa (p. 1, 2020) descreve em seu estudo o levantamento de várias abordagens sobre o mecanismo antiviral da AZT: Há um grande número de investigações que apontam que houve – *in vitro* – atividade antiviral da AZT, com cerca de 50% da concentração antibiótica usual, sendo exceção a H1N1 Influenza; A EC50 (concentração efetiva) *in vitro* contra o SARS-CoV-2 foi de 2,12 μM (EC90: 8,65 μM) após um período de incubação de 72 horas pós-infecção, com uma proporção de vírions infecciosos para as células em cultura (multiplicidade de infecção; MOI) de 0,002.; Um estudo (preprint) demonstrou que seguidamente a um período de incubação de 60 horas, um efeito sinérgico com a combinação HCQ 2 μM + AZ 10 μM foi observado *in vitro* no SARS-CoV-2 em concentrações esperadas no pulmão humano, levando à inibição total da replicação viral; Um dos mecanismos hipotéticos é o aumento do pH no endossomo e no lisossomo das células, o que diminuiria a replicação viral; Supostamente, há um outro mecanismo que expõe que a ação antiviral da AZT pode ser mediada pela amplificação global de respostas da via do interferon (IFN) do hospedeiro; A AZT parece induzir receptores de reconhecimento padrão, IFNs e genes estimulados por IFN, resultando numa redução da replicação viral. A AZT ainda pode interferir na ligação entre a proteína spike do Ssars-cov-2 e a proteína do receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina-2), impedindo que o vírus adentre na célula.

Braz (2020) analisou análogos químicos da azitromicina por simulação computadorizada e, observou uma possível interação com enzimas atuam na replicação molecular do SARS-CoV-2. Já os autores Fantini, Chahinian e Yahi (2020) apresenta a ação antiviral da AZT com a interação das proteínas spikes do coronavírus, impossibilitando a entrada do vírus nas células do hospedeiro, bem como a potencialização deste mecanismo é observada quando é utilizada junto com a hidroxicloroquina.

2.5 POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS E AÇÃO DA AZT NO TRATAMENTO DA COVID-19

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de reações adversas. A maioria dos efeitos observados foi de natureza leve a moderada. Um total de 0,7% dos pacientes descontinuou o tratamento devido a reações adversas. (EMS, 2021).

Os efeitos colaterais pelo uso da AZT segundo Correa e Fukushima (2020) estão relacionado ao dano trato gastrointestinal, náuseas, gastrite e possíveis alterações cardíacas. Estudos realizados por Das (2011) e Ray et al. (2012), abordam a apresentação de sintomas neurológicos perda auditiva, eritema multiforme, miastenia gravis, trombocitopenia e quadro ictérico.

Os efeitos indesejáveis relatados para a azitromicina conforme Wyeth (2021) e Ems (2021) são:

os distúrbios cardíacos, tais como palpitações e arritmias, incluindo taquicardia ventricular. Assim, a bula de azitromicina adverte que o medicamento pode causar repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e Torsades de Pointes, os quais foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina. Por isso, é alertado que o médico deverá considerar o risco de prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal, ao pesar os riscos e benefícios de azitromicina para grupos de risco. Casos de disfunção hepática, incluindo hepatite e icterícia colestática, foram relatados. Tontura/vertigem, convulsões (assim como com outros macrolídeos), cefaleia e sonolência também foram relatadas.

Conforme Ems (2021), a eventualidade no aparecimento da grande maioria desde sintomas foi agregada com o uso prolongado de altas doses em estudos de investigação. Na maioria dos casos observados através das informações disponíveis, a maioria dos sintomas foram reversíveis.

Nesse contexto, as apresentações dos efeitos colaterais são de intensidade leve a moderada. No entanto, algumas pesquisas abordam devido o prolongamento do intervalo QT dos antibióticos macrolídeos que causam eventuais distúrbios na ritmicidade cardíaca, podendo assim, ocasionar possíveis efeitos cardiovasculares. (ASTRO, 2015). Vale ressaltar, esse medicamento pode apresentar efeitos colaterais hepatotóxicos, logo, seu uso no tratamento para COVID-19 deve ser ponderado. (OLRY et al, 2020).

Uma análise realizada no Reino Unido em 2020, no qual foram inscritos mais de 20.000 pacientes, em 176 hospitais do NHS no país. Um total de 2.582 pacientes foram randomizados para azitromicina e comparados com 5.182 pacientes randomizados para suporte clínico usual. Esta análise permitiu a observância de nenhuma diferença significativa no desfecho primário de mortalidade em 28 dias (azitromicina 19% vs. 19% suporte clínico usual; Risco Relativo 1,00 [intervalo de confiança de 95% 0,90-1,12]; $p = 0,99$). Não tem a existência efeitos benéficos sobre o risco de progressão para a ventilação mecânica ou tempo de internação hospitalar. Com relação aos efeitos colaterais, sem a ocorrência de mudanças significativas na frequência de novas arritmias. (QUINTANILHA, 2020).

Outros estudos foram realizados para avaliar a eficácia da azitromicina em COVID-19 por causa de relatórios que comprovam efeitos positivos em outras doenças virais respiratórias. No início da pandemia a AZT foi utilizada e prescrita como um adjuvante da hidroxicloroquina (HCQ). Os efeitos relatados da azitromicina são, portanto, frequentemente derivados de pacientes tratados com a combinação de hidroxicloroquina-azitromicina versus hidroxicloroquina isolada. (GYSELINCK et al. 2021).

Nesse contexto, estudos da utilização da AZT para ser um dos possíveis tratamentos da

COVID-19 foram feitos, principalmente como profilaxia para infecções bacterianas secundária. Dentre esses estudos, alguns foram combinando a administração da AZT com a hidroxicloroquina (HCQ) e ou cloroquina (CQ) com o objetivo de investigar a eficácia dessas drogas contra a infecção pelo COVID-19 (SULTANA et al, 2020; ZEQUN et al, 2020).

3 METODOLOGIA

A elaboração deste trabalho foi realizada por meio de uma revisão integrativa de literatura, onde viabiliza uma síntese do conhecimento e utilização dos resultados de estudos relevantes à prática voltada para o tema proposto a análise das abordagens terapêuticas farmacológicas utilizadas para o tratamento da COVID-19.

A revisão integrativa é uma ampla abordagem metodológica relacionada às revisões, que concede para a construção da pesquisa a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Além disso, são combinados dados da literatura teórica e empírica, como também integração de inúmeros propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular que esteja em questão (WHITTEMORE, 2005).

Mendes (2008) afirma que esse método possui uma variedade na composição da amostra da revisão integrativa em conjunção com a multiplicidade de finalidades desse método proporciona como resultado um quadro completo de conceitos complexos, de teorias ou problemas relativos ao que se pesquisa.

O autor ainda afirma que para construção dessa metodologia é descrito em seis etapas, que são: a escolha e a definição do tema, a elaboração da questão de pesquisa, os objetivos e a identificação das palavras-chaves/descriptores; o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das publicações, a busca nas fontes de dados, a organização do banco de referências e a seleção dos estudos que irão compor o *corpus* de análise; a realização da extração dos dados para a organização e sumarização das informações pertinentes à montagem do banco de dados; a realização da análise crítica dos estudos incluídos (avaliação); a elaboração da interpretação e a discussão dos resultados com proposta de recomendações e sugestões para novas pesquisas; a construção da apresentação dos resultados da revisão (síntese do conhecimento) (MENDES, 2008).

Devido ao estudo se tratar de uma revisão integrativa de literatura, a pesquisa foi desenvolvida em meio eletrônico, ou seja, em bases de dados eletrônicas. Assim, para a

realização desta pesquisa foram utilizados artigos eletrônicos publicados em plataformas de pesquisa SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine).

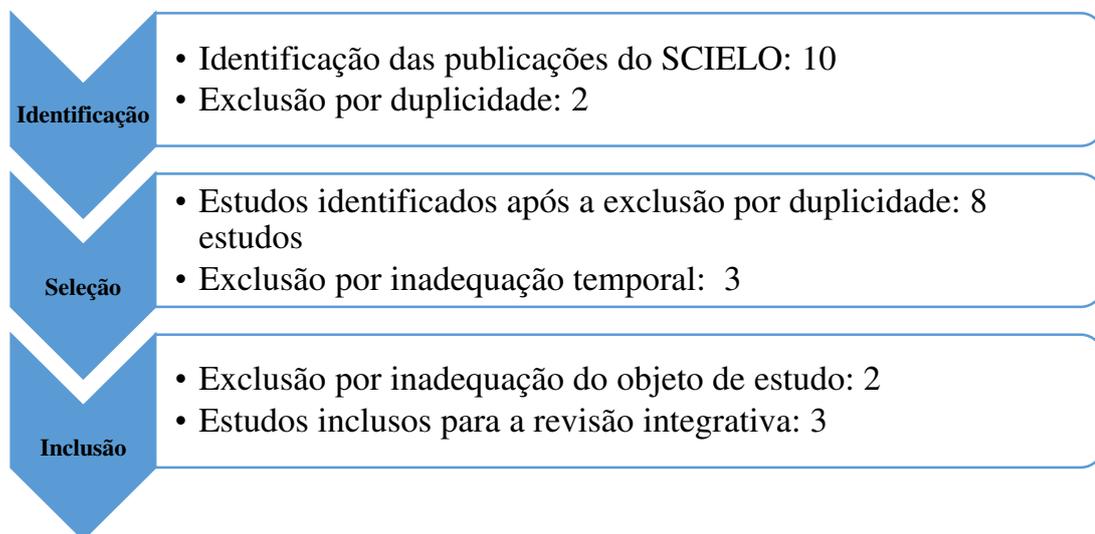
A amostragem da pesquisa realizou-se com base na população de evidências científicas sobre a temática em estudo. Já para a seleção da amostra alguns critérios de inclusão e exclusão foram seguidos. Para seleção dos artigos, foram utilizados aqueles datados de 2019 a 2021, dentro dos idiomas português e inglês, e que sejam de caráter exploratório, descritivo e experimental, dentro da temática proposta neste trabalho.

Estão excluídos aqueles estudos que estejam fora do tema do trabalho e as publicações fora da faixa temporal.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

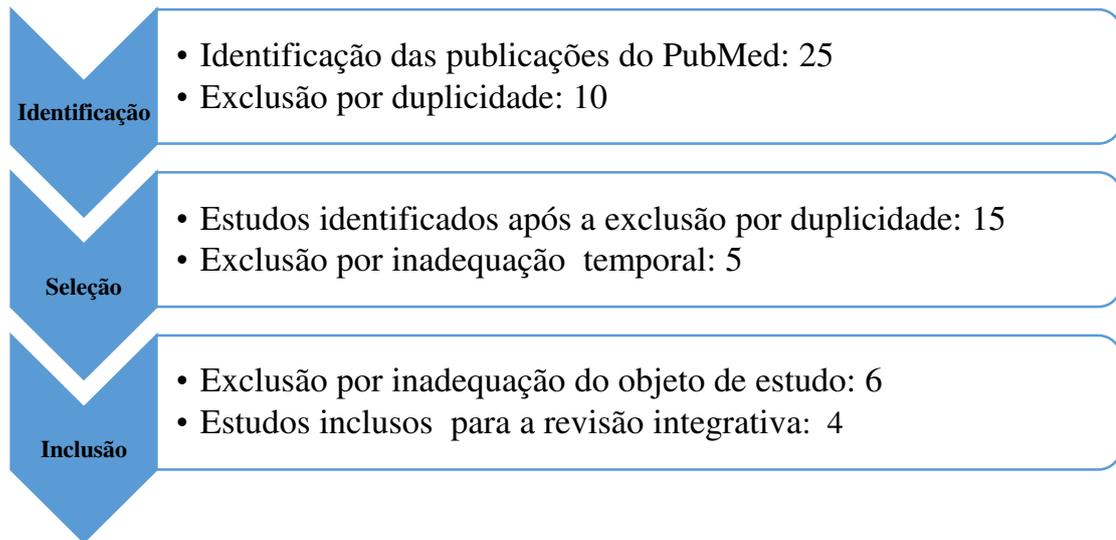
A seleção dos textos e inclusão dos estudos foram estruturados e sintetizados nos diagramas 1, 2 e 3 a seguir.

Figura 3 – Detalhamento da composição da amostra do SCIELO.



Fonte: Elaboração própria (2021).

Figura 4 – Detalhamento da composição da amostra do PubMed.



Fonte: Elaboração própria (2021).

Na coleta de informações, inicialmente, foi empregada as terminologias oficiais e livres em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e os DeCS usados foram: Azitromicina, Tratamento e COVID-19. Após à coleta dos artigos, realizou-se uma análise e a observação crítica das pesquisas que foram selecionadas com o intuito de atingir a redução da quantidade amostral de artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão.

A análise e a interpretação dos dados foram realizadas de forma organizada e sintetizada por meio da elaboração de quadro sinóptico. A análise crítica dos estudos selecionados, observando os aspectos metodológicos, a similaridade entre os resultados encontrados. Esta análise foi realizada de forma minuciosa, buscando respostas para os resultados diferentes ou conflitantes nos estudos.

Os artigos selecionados passaram por uma análise e estão dispostos, conforme o Quadro 1, classificados por autor (es) e ano de publicação, objetivo e metodologia, como também a numeração atribuída para cada estudo considerando a organização aplicada na seleção e sistematização utilizada. A apresentação a seguir contém as produções científicas utilizadas para a construção do presente estudo, desse modo o seguinte quadro é essencial para a identificação das concepções relatadas por cada autor, impulsionando a leitura e facilitando o entendimento da comunidade científica dos seguintes dados. Logo, foram achados nesse levantamento 35 artigos, desse número foram excluídos 28 artigos e para a realização desse trabalho foram selecionados 7 estudos que estão apresentados no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1 – Detalhamento dos estudos (identificação por número do estudo, autor (es) e ano de publicação, título, objetivo e metodologia).

Nº do estudo	Autor(es) e ano de publicação	Título	Objetivo	Metodologia
Estudo 01	SULTANA, et al. (2020)	Azithromycin in covid-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines	Descrever o mecanismo farmacológico, as evidências clínicas e as diretrizes de prescrição relativas à azitromicina em pacientes com COVID-19.	Estudo delineamento transversal, observacional e descritivo.
Estudo 02	VENDITTO, et al. (2021)	Immunomodulatory effects of azithromycin revisited: potential applications to covid-19	Revisar as evidências publicadas desses mecanismos, juntamente com o uso clínico atual da azitromicina como uma terapêutica imunomoduladora	Revisão Integrativa de cunho descritivo e qualitativo
Estudo 03	GYSELINCK, et al. (2021)	Rationale for azithromycin in covid-19: an overview of existing evidence	Apresentar as evidências da Azitromicina no tratamento da COVID-19	Revisão Integrativa de cunho descritivo e qualitativo
Estudo 04	VANZELER, et al. (2021)	Utilização de azitromicina para o tratamento da covid-19: uma visão crítica	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.	Revisão Integrativa de cunho descritivo e qualitativo
Estudo 05	LISBOA (2020)	Azitromicina e COVID-19: Uma abordagem acadêmica	Apresentar estudos sobre as evidências da azitromicina no tratamento da COVID-19	Revisão Integrativa de cunho descritivo e qualitativo

Estudo 06	MOURA (2021)	Indicação e uso de azitromicina no tratamento do COVID-19: revisão da literatura	Fornecer evidências, de forma sistemática, quanto a indicação e uso da azitromicina no tratamento da COVID-19.	Revisão Integrativa de literatura
Estudo 07	MELO, et al. (2021)	Reações adversas a medicamentos em pacientes com covid-19 no brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro	Avaliar as reações adversas identificadas nos pacientes com COVID-19, segundo características de pessoas, medicamentos e reações, bem como identificar os fatores associados ao surgimento de RAMs graves nestas pessoas.	Estudo transversal, etapas descritiva-exploratória e analítica,

Fonte: Autoria própria com base nos dados da pesquisa (2021).

Através de tal análise, os trabalhos selecionados foram classificados em subcategorias com base em núcleos temáticos, como mostra o quadro 2.

Quadro 2 – Categorias analíticas do estudo.

CATEGORIAS	SUBCATEGORIAS
A azitromicina e covid-19	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacologia • Adesão do tratamento
Colocação das entidades médicas nacionais e internacionais	<ul style="list-style-type: none"> • Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19
Evidências da utilização da azitromicina no combate da COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Efetividade no tratamento da COVID-19 • Interação com outros medicamentos

Fonte: Autoria própria (2021).

A azitromicina trata-se de um antibiótico de amplo espectro, sua utilização é direcionada para o tratamento de infecções bacterianas respiratórias, entéricas e geniturinárias. Tem-se a existência de muitas investigações que relatam possíveis atividades antivirais *in vitro* de azitromicina contra patógenos, contudo, esse efeito antiviral não é direto e tem mostrado resultados controversos em ensaios clínicos. (Damle et al, 2020).

De acordo com os estudos 3 e 4, a azitromicina na busca de medicamentos para o tratamento da COVID-19 foi uma forte candidata para esse objetivo, uma medicação com

classificação antibiótica, possuindo possíveis ações contra alguns vírus RNA entre eles o zika e o rinovírus. Além de sua possível atividade imunomoduladora que age na redução de doenças crônicas nas vias aéreas, tornando-se ponto positivo no combate a COVID-19.

Segundo Gautret et al (2020), a azitromicina possui seu direcionamento farmacológico de ação contra bactérias, impedindo a multiplicação do microorganismo, além da ação imunorreguladora. Desse modo, surgiu a possibilidade do uso da AZT no tratamento da COVID-19.

Nos estudos 1, 2 e 6 o uso de azitromicina isoladamente para prevenir coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19 não é apoiado pelas diretrizes da Sociedade Torácica Americana (ATS) e Sociedade de Doenças Infecciosas (IDS) adaptadas para a pandemia de SARS-CoV-2. De acordo com as diretrizes do NICE (Instituto de Excelência Clínica do Reino Unido), a antibioticoterapia deve ser limitada apenas a pacientes com COVID-19 em que haja suspeita ou confirmação de coinfeção bacteriana.

De acordo com o estudo 4, no começo da declaração do país em estado pandêmico, a Associação Médica Brasileira (AMB), publicou seu posicionamento acerca do uso da interação medicamentosa das Azitromicina + Hidroxicloroquina/Cloroquina, mas como ainda estavam em processo de realizações de estudos para a comprovação da eficácia dessa interação, destaca-se nessa nota a autonomia médica para utilização no combate da COVID-19, de preferência na condução dos casos graves e com risco possível de morte.

No entanto, um boletim elaborado no dia 23 de março pelo ministério da saúde após rever as diretrizes com especialista do tratamento farmacológico da COVID-19, no qual condena, não recomenda o uso da AZT, entre outros pontos, o uso de remédios sem a comprovação da eficácia contra a Covid-19. (AMB, 2021).

No estudo 2, nem todas as diretrizes existentes de tratamento atuais estão de acordo com a utilização da azitromicina na Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC). A existência de poucas evidências sobre os efeitos antivirais e imunomoduladores da azitromicina, contribui para o surgimento das controvérsias e a não utilização no tratamento da COVID-19 que, além disso, não foram derivados de pessoas com COVID-19 especificamente. Ainda nessa abordagem de estudo, discorre sobre a colocação da Organização Mundial da Saúde (OMS) tendo sua ação cautelosa mediante a utilização de drogas voltadas para o tratamento da COVID-19, onde se faz necessárias pesquisas clínicas e que comprovem a eficácia no tratamento. Como também a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), tem seu posicionamento, afirmando que ainda não tem evidências que apoiem o uso de nenhum medicamento para impedir a instalação da doença.

Nos estudos 1, 3 e 7, abordam os efeitos positivos da azitromicina no tratamento da COVID-19, por meio de estudos realizados que visam a comprovação de evidências antiviral de medicamento. Acredita-se que a azitromicina possua propriedades antivirais que podem funcionar em concordância com os medicamentos antivirais. Através de estudos pré-clínicos foi certificado que a AZT pode exercer efeitos virais contra o vírus da Zika, Rinovírus e vírus Ebola. Efeitos benéficos foram constatados por meio do destaque após a publicação de uso combinado de hidroxicloroquina com azitromicina.

São relatadas críticas sobre as diversas falhas metodológicas na utilização da AZT, por meio de estudo clínico não randomizado, ou seja, sem controle na utilização da AZT de profissionais e sua aplicabilidade não ocorreu de forma grupal. A combinação de medicamentos para atingir o objetivo eficaz no tratamento foi a hidroxicloroquina (HCQ) associada à azitromicina (AZT), logo passou a serem feitos em ensaios clínicos com pacientes acometidos pela COVID-19, em vários países, como no Brasil. Alguns estudos que foram realizados ao longo da pandemia não apontam evidências da efetividade da AZT tanto os pacientes precoces quanto os casos mais graves da doença que estavam em tratamento da doença. (OLIVEIRA, 2021).

Na abordagem do estudo 1 e 5, a evidência mais forte de eficácia da azitromicina diz respeito ao seu papel como medicamento antibacteriano. Embora não haja evidência direta da eficácia da azitromicina em COVID-19, alguns órgãos científicos sugeriram que as propriedades antibacterianas da azitromicina permanecem clinicamente úteis no tratamento empírico de PAC que ocorre em pacientes com COVID-19. Um estudo realizado na França recrutou 42 pessoas hospitalizadas com COVID-19 durante 14 dias e ambos foram tratados com com hidroxicloroquina 600 mg por dia com adição de azitromicina (500 mg no dia 1 seguido de 250 mg por dia nos próximos 4 dias) em seis pacientes para prevenir a superinfecção bacteriana. No sexto dia os 6 pacientes não tinham carga viral detectada comparados ao demais tratados com monoterapia com hidroxicloroquina.

Estudos de Fiolet (2020) descrevem que encontraram resultados semelhantes com uma metanálise bayesiana, tanto para a HCQ sozinha, quanto para a associação de HCQ + AZC. Diante dos achados, os autores destacaram que a HCQ isolada não foi associada à redução da mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Por outro lado, alertam que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina aumentou significativamente a mortalidade.

No estudo 4, para aceitação terapêutica da AZT seja aceita e utilizada no combate do SARS- CoV-2 foram baseadas em estudos *in vitro* para se obter essa comprovação. Foram apresentados resultados significativos voltados para redução da carga viral. Contudo, a

existência de diversos e recentes trabalhos clínicos não comprovaram essa eficácia, e seu uso em doenças respiratórias como a COVID-19 e o alcance de uma ação imunomoduladora, ainda é controverso.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A procura por medicamentos que sejam eficazes no combate dessa doença foi e ainda está sendo realizados através de estudos clínicos. O medicamento em destaque é a azitromicina (AZT) que evidenciaram nos ensaios clínicos possíveis benefícios no combate a COVID-19 em virtude da urgência em obter o mais breve possível evidências de alta qualidade desse medicamento no tratamento dessa doença.

A AZT é um antibiótico da subclasse dos macrolídeos, indicado para tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como bronquiolite difusa, bronquiolite pós-transplante, asma não eosinofílica ou rosácea. Os efeitos colaterais que podem surgir com sua utilização estão relacionados ao dano trato gastrointestinal, náuseas, gastrite e possíveis alterações cardíacas e hepáticas.

À vista disso, os estudos elencados abordam que as evidências da eficácia da ação antiviral da azitromicina no tratamento da COVID-19 ainda estão em estudos clínicos e que ainda não se tem a demonstração científica para uso no tratamento da doença, logo, a utilização da AZT em qualquer tipo de tratamento necessita ser com cautela devido alguns feitos colaterais. Contudo, acredita-se que a azitromicina possua propriedades antivirais que podem funcionar em concordância com os medicamentos antivirais.

Conclui-se que, as principais evidências por meio dos estudos realizados da utilização da AZT mostram resultados benéficos, mas tais resultados estão evidenciados na interação medicamentosa da azitromicina e hidroxiclороquina, não na utilização isolada da AZT. Dessa maneira, ainda são necessários mais estudos clínicos para dar suporte ao emprego isolado da AZT e para evidenciar benefícios no tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO, Kelly Chacón; PINZÓN, Carlos; BARRERA, Alexander; PADILLA, Eduardo Low; GONZALÉZ, Nancy Yomayusa. Eficácia e segurança de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com COVID-19. Resumo das evidências. **Rev. Colomb. Nefrol.** 2020; 7(Supl.2):21-41.

ALMEIDA, J.O. et. al. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Rev. Virtual Quim.** 2020, 12 (6). 2020. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>. Acesso em: 23 maio 2021.

AMB. Associação Médica Brasileira. **A Associação Médica Brasileira diz que o uso de cloroquina e outros remédios sem eficácia contra COVID-19 deve ser banido.** 2021. Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/associacao-medica-brasileira-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outros-remedios-sem-eficacia-contra-covid-19-deve-ser-banido/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas – Medicamentos.** 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 5 nov. 2021.

AQUINO, estela m. l. LIMA, r. t. r. s. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de covid-19: potenciais impactos e desafios. **Rev. ciência saúde coletiva.** 2020. disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>. acesso em: 24 maio 2021.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento farmacológico para casos internados com SARS-COV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE.** Brasília. 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096179/tratamentofarmacologico-sars-cov-2-hcrp.pdf>. Acesso em: 03 maio de 2021.

BRAZ, HELYSON LUCAS BEZERRA ET AL. **Estudo in silico da azitromicina, cloroquina e hidroxicloroquina e seus potenciais mecanismos de ação contra a infecção por SARS-CoV-2.** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920303022> Acesso: 12 nov 2021.

BRITO, SBP et. al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Revista Visa em Debate.** 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020_p-028.pdf. Acesso em: 04 maio de 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.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Coronavirus Disease 2019 (COVID19)**. Disponível em <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>>. Acesso em: 03 maio 2021.

CORREA, L.; FUKUSHIMA, A.R. Potencial Atividade Antiviral da Azitromicina: Revisão sistemática. Ver. **SanarMed**. V03. P 97-99. Sanarcon, 2020.

CORMAN VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Advances in Virus Research** 2018, 100, 188.

DAMLE, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J. and Corrigan, B. (2020), Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 108: 201-211. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>. Acesso em: 05 dez. 2021.

EMS. **Bula do Fármaco Azitromicina**. 2021. Laboratório EMS. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_azitromicina_10135_1181.pdf. Acessado em: 30 out. 2021.

ESPOSITO, S.; NOVIELLO, S.; PAGLIANO, P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. **Le Infezioni Med**, [S.l.], v. 2, p. 198-211, 2020.

FANTINI, J.; CHAHINIAN, H.; YAHY, N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: what molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 106020, 2020.

FERREIRA, Leonardo L. G. ADRICOPULO, Adriano D. **Medicamentos e tratamentos para COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/gnxzKMshkcpd7kgRQy3W7bP/?lang=pt>. Acesso em 15 maio 2021.

FIOLET T, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, **Clinical Microbiology and Infection**, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.

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.

GIELEN V, JOHNSTON SL, EDWARDS MR. A azitromicina induz respostas antivirais em células epiteliais brônquicas. **Eur Respir J**. 2010.

GOUVEIA, Cristina Carvalho; CAMPOS, Luiz. Coronavirus Disease 2019: Clinical Review. **Acta Med Port**, v. 33, n. 7-8, jul.-ago. 2020 p. 505-511. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.13957>.

GYSELINCK, Iwein et al. “Justificativa para azitromicina em COVID-19: uma visão geral das evidências existentes.” **BMJ** abre pesquisas respiratórias, vol. 8,1 (2021): e000806. doi: 10.1136 / bmjresp-2020-000806. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811960/>. Acesso em: 25 out. 2021.

ISHAQUI AA, KHAN AH, SULAIMAN SAS, et al. . Avaliação da eficácia da terapia combinada Oseltamivir-Azitromicina na prevenção de complicações da infecção pelo Influenza-A (H1N1) pdm09 e rapidez no alívio dos sintomas . *Expert Rev Respir Med* 2020; 14 : 533–41. 10.1080 / 17476348.2020.1730180.

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

LISBOA, Uliana Pereira Silva. **Azitromicina:** o que estudos recentes sugerem sobre seu uso na covid-19 e outros apontamentos – versão para o público acadêmico. 2020. Disponível em: <https://www.informasus.ufscar.br/azitromicina-o-que-estudos-recentes-sugerem-sobre-seu-uso-na-covid-19-e-outros-apontamentos/>. Acesso em; 6 nov. 2021.

LIU Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **J Travel Med**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>. Acesso em: 20 maio 2020.

LI Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **J Med Virol**. 2020;1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>. Acesso em: 03 maio de 2021.

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.

NEGRI, Fernanda. et. al. **Ciência e tecnologia frente à pandemia**. ipea – centro de ciência, tecnologia e sociedade. disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/182-corona>. acesso em 15 maio 2021.

OLIVEIRA, A. C. LUCAS, T. C. IQUIAPAZA, R.A. O que a pandemia da covid-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução? 2020. **Texto & Contexto Enfermagem**. 2020, v.29:e20200106. Disponível em: <file:///C:/Users/user/Downloads/238-Preprint%20Text-277-1-10-20200428.pdf>. Acesso em: 19 maio 2021.

OLIVEIRA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Rev. Virtual Quim.**, 2020, 12 (6). Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2021.

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

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa sobre o COVID-19.** Brasília (DF); 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 23 maio 2021.

QUINTANILHA, Dayanna de Oliveira. Uso da azitromicina em covid-19. sim ou não?. **PEBMED**. 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/uso-da-azitromicina-em-covid-19-sim-ou-nao/>. Acesso em: 6 nov. 2021.

RUBINSTEIN E. Segurança comparativa dos diferentes macrolídeos . **Int J Antimicrob Agents** 2001; 18 Suplemento 1 : 71–6. 10.1016 / S0924-8579 (01) 00397-1

SBMFC. **OMS declara pandemia de coronavírus: o que isso significa?**. Brasil: Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 11 mar. 2020. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/oms-declara-pandemia-de-coronavirus-o-que-isso-significa/>. Acesso em: 18 maio 2021.

SULTANA, Janete. et al. Azitromicina em pacientes com covid-19: mecanismo farmacológico, evidências clínicas e diretrizes de prescrição. **Drug Safety** vol. 43,8 (2020): 691-698. doi: 10.1007 / s40264-020-00976-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371963/>. Acesso em: 25 out. 2021.

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. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/utilizacao-de-azitromicina>. Acesso em: 20 out. 2021.

VENDITTO, Vincent J et al. “Efeitos imunomoduladores da azitromicina revisitados: aplicações potenciais para COVID-19.” **Frontiers in immunology** vol. 12 574425. 12 fev. 2021, doi: 10.3389 / fimmu.2021.574425. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906979/>. Acesso em: 25 out. 2021.

WILDFEUER A, LAUFEN H, ZIMMERMANN T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions . **Antimicrob Agents Chemother** 1996; 40 : 75–9. 10.1128 / AAC.40.1.75

WHITTEMORE R, Knafl K. The integrative review: update methodology. **J Adv Nurs**. 2005;52(5):546-53.

World Health Organization – WHO. **Coronavirus disease 2019 (Covid-19): situation report 51.** Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf>. Acesso em: 20 agosto de 2021.

WYETH (2021). Bula do Fármaco ZITROMAX® IV azitromicina di-hidratada. **Laboratório WYETH**. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inlinefiles/Zitromax_IV_Profissional_de_Saude_27.pdf. Acessado em: 21 agosto. 2021.

YAN R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**. 2020 Mar 27;367(6485):1444-8.

ZAROGOULIDIS P, PAPANAS N, KIOUMIS I, et al. . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. **Eur J Clin Pharmacol** 2012;68:479–503. 10.1007/s00228-011-1161-x.

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.

ZIMMERMANN P, ZIESENITZ VC, CURTIS N., et al. . Os efeitos imunomoduladores dos macrolídeos - Uma revisão sistemática dos mecanismos subjacentes . **Front Immunol** 2018; 9 : 302. 10.3389 / fimmu.2018.00302.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. **A novel coronavirus from patients with pneumonia in China**, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. Acesso em: 15 maio 2021.