

A UTILIZAÇÃO INDISCRIMINADA DA AZITROMICINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 COMO AGENTE INDUTOR DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE INDISCRIMINATE USE OF AZITHROMYCIN DURING THE COVID-19 PANDEMIC AS AN INDUCER OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE: A NARRATIVE REVIEW

Bruno Enéas Rolim Paiva¹, Isabella Aparecida Abreu Garcia², Nisandra Pereira da Silva³, Hadassa Gomes de Oliveira⁴, Italo Rossi Roseno Martins⁵

RESUMO: Durante a pandemia da COVID-19, a busca por instrumentos de cura e prevenção da doença culminou com o uso exacerbado, dentre outros fármacos, da azitromicina. O mesmo foi utilizado, junto à hidroxicloroquina, inicialmente no tratamento hospitalar da COVID-19, contra as infecções pulmonares secundárias. Contudo, apesar da comprovação de sua ineficiência no tratamento contra o coronavírus, ele continuou a ser administrado tanto em alguns ambientes hospitalares quanto por pacientes sem prescrição médica. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar as consequências do uso não racional da azitromicina durante a pandemia da COVID-19 na seleção de cepas resistentes. Foi realizada uma revisão narrativa de literatura, balizada na temática central da ação da azitromicina, da resistência antimicrobiana e do uso indiscriminado do fármaco na pandemia de COVID-19 nas plataformas Google Acadêmico, National Library of Medicine (PubMed), Portal de Periódicos da CAPES e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Dessa forma, a azitromicina mostrou-se como o antibacteriano mais utilizado durante a pandemia e, junto à dispersão de desinformações sobre o uso de medicamentos para tratamento do SARS-COV₂, resultaram em elevados índices de automedicação. Destarte, concluiu-se que o aumento da pressão seletiva sobre as bactérias, resultado do uso exacerbado desses medicamentos, é perigoso, uma vez que tende a promover, especialmente no caso dos macrolídios, resistência antimicrobiana. Ademais, este estudo enfatizou os perigos da automedicação no delicado contexto epidemiológico global, no que tange ao aparecimento crescente de cepas bacterianas resistentes, o que reforça a demanda por mais estudos sobre este tema.

Palavras-chave: Azitromicina, COVID-19, pandemia, resistência antimicrobiana, automedicação.

Área temática: Clínica Médica.

¹ Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí.

² Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí.

³ Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí.

⁴ Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí.

⁵ Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí.

ABSTRACT: During the COVID-19 pandemic, the search for instruments to cure and prevent this disease culminated in the exacerbated use, among other drugs, of azithromycin. It was used, along with hydroxychloroquine, initially in the hospital treatment of COVID-19, against secondary pulmonary infections. However, despite the proof of its inefficiency in treating the coronavirus, it continued to be administered in some hospital settings and by patients without a medical prescription. Thus, the objective of the present study was to analyze the consequences of the non-rational use of azithromycin during the COVID-19 pandemic in the selection of resistant strains. A narrative literature review was carried out, based on the central theme of the action of azithromycin, antimicrobial resistance and the indiscriminate use of this drug in the COVID-19 pandemic on the platforms Google Scholar, National Library of Medicine (PubMed), Portal de Periódicos CAPES and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Therefore, azithromycin proved to be the most used antibacterial drug during the pandemic that, with the dispersion of misinformation about the use of drugs to treat SARS-COV₂, resulted in high rates of self-medication. Thus, it was concluded that the increase in selective pressure on bacteria, a result of the exacerbated use of these drugs, is dangerous since it tends to promote, especially in the case of macrolides, antimicrobial resistance. Furthermore, this study emphasized the dangers of self-medication in the global epidemiological context, with regard to the growing emergence of resistant bacterial strains, which reinforces the demand for more studies on this topic.

Keywords: Azithromycin, COVID-19, Antimicrobial resistance, pandemic, self-medication.

INTRODUÇÃO

A azitromicina é um fármaco antibacteriano de amplo espectro do grupo dos macrolídios, cujos compostos são caracterizados pela presença de um anel lactônico macrocíclico e têm como foco de sua ação a inibição da síntese proteica de diversas bactérias (TORTORA, FUNKE, CASE, 2017). Nesse grupo, a azitromicina, um dos fármacos semissintéticos do macrolídio eritromicina, emerge como um antibacteriano de maior espectro e melhor tolerância pelos pacientes, além de apresentar boa penetração nos tecidos, quando comparada aos macrolídios clássicos, o que tornou o medicamento popular, sobretudo no tratamento de infecções pulmonares (GOLAN et al, 2014).

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Os primeiros casos dessa patologia foram identificados em pacientes com pneumonia de origem desconhecida, em Wuhan, na China, em 31 de dezembro de 2019, mas logo a

COVID-19 se espalhou pelo planeta, sendo considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (BRITO et al, 2020). Esse vírus de RNA causa infecções com um amplo espectro sintomatológico, que pode variar desde casos assintomáticos ou afecção leve do trato respiratório a pneumonia viral população em geral, contribuindo para o uso irracional da azitromicina.

OBJETIVO

O presente estudo objetivou realizar uma revisão de literatura, de cunho narrativo, do efeito do uso indiscriminado da azitromicina durante a pandemia da COVID-19 sobre a resistência antimicrobiana e suas repercussões no tratamento das infecções bacterianas vindouras.

METODOLOGIA

Este artigo constitui um estudo de revisão narrativa de literatura, que segue a abordagem descritiva para coleta e disposição de dados sobre a relação entre resistência antimicrobiana e uso exacerbado de azitromicina durante a pandemia da COVID-19. O estudo também considera a literatura científica tradicional, além de concatenar estudos recentes sobre o tema e fundamentos da ação da azitromicina e da resistência a antimicrobianos. A busca de informações utilizou as bases de dados Google Acadêmico, National Library of Medicine (PubMed), Portal de Periódicos da CAPES, além da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e aplicou os seguintes descritores: COVID-19, Azitromicina, Resistência, Pandemia. Foram adotados como critérios de inclusão a data de publicação (entre 2019 e 2022) e a disponibilidade dos documentos na íntegra. Os critérios de exclusão foram o uso das palavras-chave fora do contexto, data de publicação anterior a 2019 e a abordagem da resistência antimicrobiana desvinculada da pandemia da COVID-19. O material obtido foi analisado e selecionado conforme os critérios estabelecidos, culminando na seleção de 10 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Mecanismo de ação da azitromicina

A azitromicina, do grupo dos macrolídios, constitui, ao aliar um espectro mais amplo de ação antibacteriana ao seu papel imunomodulador, um antimicrobiano versátil, que também se destaca por produzir poucos efeitos colaterais e não danificar os tecidos do organismo nem seu sistema imune (LEAL et al, 2021). Como macrolídio, realiza inibição da síntese proteica. Esse resultado é alcançado por ligações à porção 50S do ribossomo e à porção 23S do RNA, inviabilizando a produção proteica de bactérias gram positivas e gram negativas (FREIRES, JUNIOR, 2022). Essas características da azitromicina a tornam um fármaco comumente usado para tratar infecções respiratórias, principalmente de características pneumônicas.

2. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA A MACROLÍDIOS

A resistência de uma bactéria é verificada por sua capacidade de crescer *in vitro* em um meio que apresente a concentração plasmática de antibiótico de via oral, após ser absorvido pelo organismo humano e atingir o sangue (LEAL et al, 2021). Essa resistência pode ser intrínseca, quando inerente à bactéria, ou adquirida, quando oriunda de alterações nos próprios genes ou da incorporação de genes de resistência de outras bactérias (LEAL et al, 2021), geralmente via plasmídeo, no caso da resistência aos macrolídios. O mecanismo dessa resistência se alicerça na alteração conformacional dos ribossomos bacterianos, alvo dessa classe de medicamentos (VIEIRA, SOUSA, 2022). A partir da alteração da organela, que desmetila a adenina da subunidade 23S do RNA, o antibiótico não consegue mais se ligar ao ribossomo, e seu efeito contra a síntese proteica não se estabelece.

3. USO EXACERBADO DE ANTIMICROBIANOS NA PANDEMIA DA COVID-19

O aumento no uso de azitromicina durante a pandemia se tornou preocupante, tanto pela recomendação médica além do necessário quanto pelo agravamento da

automedicação. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), chegou a 100% a taxa de uso de antibióticos no atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19. A incidência de infecções secundárias, entretanto, se limitou a cerca de 15% (AGUILAR-GAMBOA, 2022). Assim, apesar de os antibióticos, em especial a azitromicina, representarem a classe mais prescrita de medicamentos durante a pandemia por COVID-19 (VIEIRA, SOUSA, 2022), esse fármaco não deveria ser ministrado sem indicações adicionais no tratamento da doença (BUTLER et al, 2021).

Além da azitromicina prescrita, o uso demasiado desse antimicrobiano sem indicação médica também constitui um grave problema. Uma pesquisa realizada em 2021 indicou que cerca de 30% de seus participantes afirmavam realizar automedicação visando à prevenção ou ao tratamento da COVID-19, dos quais 14,2% utilizaram azitromicina (LEAL et al, 2021). Ademais, estima-se que a busca online por medicamentos tenha crescido mais de 8000% neste período pandêmico (VIEIRA, SOUSA, 2022).

Para compreender a descrita ascensão da automedicação, devem ser considerados: a desinformação em relação à COVID-19 (especialmente entre 2019 e 2020) e a conceitos básicos sobre fármacos, seus usos e riscos; o medo diante de tantos óbitos causados pela pandemia, atrelado ao desejo de tentar “prevenir” a doença; o aumento do uso das redes sociais, relacionado ao isolamento social requerido durante a pandemia, enquanto da grande quantidade de *fake news* circulavam na internet. As mídias digitais representaram ambientes propícios à adesão a tratamentos para COVID-19 sem cunho científico divulgados indiscriminadamente (LEAL et al, 2021).

4. RELAÇÃO ENTRE USO EXAGERADO DE AZITROMICINA NA PANDEMIA E AUMENTO DA RESISTÊNCIA MICROBIANA

O uso inadequado de antimicrobianos exerce grande pressão evolutiva sobre os microorganismos, eliminando patógenos e promovendo a recolonização por cepas resistentes aos fármacos utilizados (VIEIRA, SOUSA, 2022). Assim, o emprego descontrolado de antibióticos na profilaxia e tratamento de infecções por patógenos que não são bactérias constitui a principal causa de resistência bacteriana (LEAL et

al, 2021), causando o surgimento e disseminação de populações resistentes (LUCIEN et al, 2021). Assim, apesar do custo relativamente baixo para implementar uso sistêmico de azitromicina, seu uso em larga escala pode gerar custos significativos devido à resistência antimicrobiana (ARGENTINA, 2021).

No panorama global, estudos sugerem que o fenômeno da resistência se tornará cada vez mais comum, com a previsão de que, em 2050, cerca de 10 milhões de óbitos serão causados, a cada ano, por resistência antimicrobiana (LUCIEN et al, 2021). Locais como a China já apresentam taxas de 70% de resistência a macrolídios, enquanto alguns hospitais norte- americanos chegaram a apresentar mais de 50% de resistência a azitromicina em pacientes internados (SEABRA et al, 2021). Logo, o panorama epidemiológico já desfavorável pode, com o novo patamar de exacerbação do uso de azitromicina alcançado na pandemia da COVID-19, antecipar a crise prevista para 2050 (AGUILAR-GAMBOA, 2022), considerando que, desde 1990, não há descoberta de novas classes de antibacterianos, mas muitas cepas resistentes têm surgido nesse período (GARCÍA, 2022).

Destarte, apesar da plausibilidade bioquímica e farmacológica dos mecanismos de resistência antimicrobiana permitir relacionar o uso indiscriminado de antibióticos ao aumento de bactérias resistentes (FREIRES, JUNIOR, 2022), não há consenso sobre a relação direta entre o aumento da prescrição de antibióticos durante a pandemia e a elevação da resistência bacteriana, embora seja amplamente reconhecido que essa resistência aumentou durante o período que coincide com a pandemia da COVID-19 (GARCÍA, 2022). Destaca-se a necessidade de estudos analíticos específicos sobre esse tema para esclarecer quão direta é a referida relação (AGUILAR-GAMBOA, 2022), além de um monitoramento e compartilhamento de informações relacionadas às novas cepas bacterianas e seus mecanismos celulares de resistência.

Por fim, é preciso reconhecer que o uso de antibióticos durante a pandemia da COVID-19 pode incutir no público leigo a crença de que antibióticos são fármacos apropriados contra outras infecções virais (BUTLER et al, 2021), ideia que pode agravar o atual panorama sanitário global, além de expor essa parcela da população aos riscos dos efeitos colaterais do uso irracional dessas drogas.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, torna-se possível analisar a importância correlacionada ao estudo sobre o efeito do uso exagerado da azitromicina durante a pandemia da COVID-19 sobre a

resistência antimicrobiana, paralelizando o assunto com o uso indiscriminado do medicamento diante de prescrições médicas e de automedicações pelos pacientes. Constatou-se que o uso descontrolado desse antibiótico na profilaxia e tratamento de infecções por patógenos que não são bactérias contribui diretamente para a resistência bacteriana, o qual foi reforçado e disseminado via notícias falsas junto aos profissionais de saúde e, principalmente, à população em geral, corroborando para uma previsão bastante pessimista quanto às consequências do alastramento de bactérias multirresistentes.

Por fim, fazem-se necessários novos estudos e aprofundamento sobre a influência da azitromicina na resistência antimicrobiana durante o período pandêmico, uma vez que ainda não se pode associar, plenamente, a referida sistematização específica da azitromicina ao aumento da resistência antimicrobianas e ainda não é possível dimensionar os danos epidemiológicos de tal conduta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR-GAMBOA, F. R. Impacto del uso irracional de antimicrobianos durante la pandemia por COVID-19. **REVISTA EXP MED**; v. 8 n. 2, 2022.

ARGENTINA, Ministerio de Salud. **Azitromicina para el tratamiento de pacientes con COVID-19, actualizaciones basadas en evidencias**. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID, n. 9, 2021.

BELFAQEEH, O. et al. Azithromycin, a questionable treatment for COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 3, p. 106280, 2021.

BRITO, S.B.P. et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 8, n. 2. p. 54-63, 2020.

BUTLER, C.C., et al. Azithromycin for Community Treatment of Suspected COVID-19 in People at Increased Risk of an Adverse Clinical Course in the UK (PRINCIPLE): A Randomised, Controlled, Open-Label, Adaptive Platform Trial. **The Lancet**, v. 397, p. 1063-1074, 2021.

CAETANO, M.C. et al. Consumo de antimicrobianos nas farmácias e drogarias privadas brasileiras à luz do PAN-BR e da pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 1, p. 645-670, 2022.

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**, v. 11, n. 1, p. e31611125035, 2022.

GARCÍA, María del Mar Rodríguez. **Uso de antibióticos durante la pandemia de la COVID-19: impacto sobre las resistencias bacterianas**. 27 páginas. Monografía (Bacharelado em Farmácia) - Curso de Farmácia - Universidad de La Laguna, San Cristóbal de la Laguna, 2022.

GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOMES, P.S. et al. COVID-19 and the Challenges of Chemotherapy: The Failure Case of Hydroxychloroquine in the Clinical Treatment of SARS-CoV-2 Infection. **Bentham Science Publishers**, v. 2, n. 7, p. 5-15, 2021.

GORBALENYA, A.E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. **Microbiology**, 2020

LEAL, W. de S. et al. Análise da Automedicação Durante a Pandemia do Novo Coronavírus: Um Olhar Sobre a Azitromicina. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. São Paulo, v. 7, n.8, 2021.

LUCIEN, M.A.B. et al. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in the COVID-19 Era: Perspective from Resource-Limited Settings. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 250–254, 2021.

SEABRA, G. et al. Azithromycin Use in COVID-19 Patients: Implications on the Antimicrobial Resistance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 8, p. 677–683, 2021.

SEKHAVATI, E. et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 4, p. 106143, 2020.

SILVA, C. C. et al. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6542, 2021.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VIEIRA, A.L.L; SOUZA, F.M.C. Antibioticoterapia na pandemia por COVID-19 e o impacto no aumento da resistência bacteriana. **Repositório Universitário da Ânima**, 2022.

WHO (World Health Organization). **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. World Health Organization; 2015.