

O PARADOXO DO USO DE ANTIBACTERIANOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS

A urgência médica de novas opções terapêuticas, para o combate de infecção viral causada pela COVID-19, tem evidenciado um paradoxo medicamentoso: o uso de antibacterianos para o tratamento de infecções causadas pelo vírus. Isso porque, as partículas virais possuem mecanismos de replicação, substancialmente, distintas das células bacterianas, e os alvos terapêuticos, portanto, são relacionados à fisiologia do patógeno. Porém, é comum a estratégia de reposicionamento, do inglês, *repurposing*, usada para identificar novos usos para medicamentos aprovados ou sob investigação e que estão fora do escopo da indicação médica original.

As pesquisas recentes sugerem um efeito sinérgico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (antibacteriano), visto que o tratamento com hidroxicloroquina foi significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com a COVID-19 e seu efeito foi reforçado pela azitromicina ¹. A azitromicina, por sua vez, possui um espectro de atividade mais amplo, em bactérias Gram positivas, e tem como mecanismo de ação o bloqueio da síntese proteica. Além disso, a azitromicina demonstrou ser ativa *in vitro* contra os vírus Zika e Ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório, quando administrada em pacientes que sofrem de infecção viral, o que justifica o potencial uso para a COVID-19 ²⁻⁵.

Os macrolídeos, tais como azitromicina, claritromicina e eritromicina, têm recebido considerável atenção por suas ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras, além do efeito antibacteriano. Segundo Jin-Young Min e Yong Ju Jang ⁶, essas duas propriedades farmacológicas podem garantir alguma eficácia em um amplo espectro de infecções virais respiratórias, pois ao revisar a literatura, esses pesquisadores verificaram, em estudos *in vitro* e *in vivo*, evidências da eficácia nas infecções virais respiratórias por rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório (RSV) e vírus da influenza.

Desse modo, estudos mostraram que a alta mortalidade, relacionada às infecções virais respiratórias, é resultado da resposta inflamatória exacerbada durante a infecção. Os macrolídeos, segundo os pesquisadores, regulam negativamente a cascata inflamatória,

atenuam a produção excessiva de citocinas em infecções virais e podem reduzir as exacerbações relacionadas ao vírus.

Embora numerosos estudos *in vivo* tenham estabelecido que os macrolídeos têm efeitos inibitórios nas infecções virais respiratórias, os resultados dos estudos clínicos são controversos e os benefícios clínicos dos macrolídeos, na infecção pelo vírus respiratório, ainda são incertos. A discrepância entre os resultados do estudo, *in vitro*, e os do ensaio clínico, *in vivo*, pode ser devido às diferenças na dosagem ou modo de tratamento ⁶.

De acordo com Deretic e Timmins⁷, um conjunto de medicamentos, já aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*), tais como cloroquina, azitromicina e ciprofloxacino, atua controlando o pH das organelas intracelulares de células epiteliais da via respiratórias. As alterações de pH, nas organelas da via secretora de células normais, como o Complexo de Golgi, podem alterar a glicosilação de receptores da COVID-19, como a ACE2, que é uma proteína presente no corpo e local onde se liga a proteína *spike*, presente na superfície do vírus. As mudanças de pH nas organelas podem ter efeito nas proteases do hospedeiro, as quais atuam sobre a proteína *spike* do vírus, executando sua clivagem e permitindo a entrada do vírus na célula do hospedeiro. Estes pesquisadores propõem que a azitromicina pode reduzir a atividade da protease furina, auxiliando na inibição da entrada viral em células epiteliais respiratórias, o que permitiria modular o ciclo infeccioso do vírus ⁷.

Já, em um estudo conduzido por Arabi e colaboradores ⁸, que investigou o uso de macrolídeos em pacientes com Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), foi avaliada a associação de macrolídeos com a mortalidade, durante 90 dias de tratamento, e a depuração do RNA do coronavírus da MERS (CoV), em pacientes críticos. É interessante que, contrapondo estudos anteriores, os achados indicaram que a terapia com macrolídeos não foi associada a uma redução na mortalidade dos pacientes em 90 dias ou a melhora na depuração do RNA do MERS-CoV⁸.

Hipóteses empíricas, que testam fármacos comercialmente disponíveis, cuja segurança já tenha sido estabelecida, são muito importantes na atualidade para um reposicionamento dos mesmos em outras patologias. Isso pode tornar possível o uso de um

medicamento que seja eficaz contra o vírus e que permita abandonar a dicotomia entre bactérias e vírus ou vírus e eucariotos, em atividades antibióticas⁹.

Nesse sentido, a cautela sempre deve nortear as decisões: o uso indiscriminado de antimicrobianos pode levar ao desenvolvimento e seleção de bactérias resistentes aos medicamentos¹⁰ e, conseqüentemente, conduzir a uma falha terapêutica e a um aumento na necessidade de suporte hospitalar.

Referências

- [1] GAUTRET, P. *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*. 2020, doi:[10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).
- [2] RETALLACK, H. *et al.* Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016, doi:[10.1073/pnas.1618029113](https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113).
- [3] MADRID, P. B. *et al.* Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015, doi: [10.1021/acsinfecdis.5b00030](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030).
- [4] BOSSEBOEUF, E. *et al.* Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*. 2018, doi: [10.4172/1948-5964.1000173](https://doi.org/10.4172/1948-5964.1000173).
- [5] BACHARIER, L. B. *et al.* Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015, doi: [10.1001/jama.2015.13896](https://doi.org/10.1001/jama.2015.13896).
- [6] MIN, J. Y.; JANG, Y. J. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm*. 2012, doi: [10.1155/2012/649570](https://doi.org/10.1155/2012/649570).
- [7] DERETIC, V. TIMMINS, G. S. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv*. 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631>.
- [8] ARABI, Y. M. *et al.* Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019, doi: [10.1016/j.ijid.2019.01.041](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.041).
- [9] RAOULT, D. Double paradigm shift for the antibiotics' activity on viruses: Zika's lesson. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017, doi:[10.1073/pnas.1620247114](https://doi.org/10.1073/pnas.1620247114).
- [10] VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. n. 40, v. 4, 2015, p. 277 – 283.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site. Maringá, 29.04.2020