



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA



Juliano Maia dos Santos

**Evidências clínicas do uso da azitromicina durante a
pandemia de Sars-Cov-2 (COVID-19) – Uma revisão
bibliográfica**

DIADEMA

2023

Juliano Maia dos Santos

**Evidências clínicas do uso da azitromicina durante a
pandemia de Sars-Cov-2 (COVID-19) – Uma revisão
bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia

DIADEMA

2023

Santos, Juliano Maia dos

Evidências clínicas do uso da azitromicina durante a pandemia de Sars-Cov-2 (COVID-19) : Uma revisão bibliográfica / Juliano Maia dos Santos. -- Diadema, 2023.

19 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2023.

Orientador: Raphael Caio Tamborelli Garcia

1. Azitromicina. 2. COVID-19. 3. Coronavírus. 4.
Antibioticoterapia. I. Título.

RESUMO

Em meio à busca de formas de tratamento eficazes contra a COVID-19, alguns protocolos de tratamento foram estudados no período. Determinadas classes de medicamentos fizeram parte desses estudos, como os antimicrobianos, especialmente a azitromicina, fármaco em potencial devido às evidências promissoras em testes *in vitro*. Por esta razão, a azitromicina foi escolhida como objeto de estudo do presente trabalho, cujo objetivo principal foi investigar os aspectos clínicos da utilização deste fármaco no tratamento da COVID-19. A plataforma PubMed foi utilizada como ferramenta de busca dos artigos utilizados neste trabalho. Os termos de busca utilizados foram “azitromicina, COVID-19, coronavírus e antibioticoterapia”. Foram pré-selecionados 1.412 artigos a partir de 2020 que passaram por uma triagem de título e resumo. Os critérios de exclusão foram artigos que não eram estudos clínicos, ano de publicação anterior à 2020 e estudos envolvendo associações da azitromicina com os fármacos cloroquina e hidroxicloroquina. No total, quatro artigos atenderam aos requisitos estabelecidos e foram utilizados para a elaboração do trabalho. Foi identificada a ausência de benefícios consideráveis em todos os artigos estudados, mostrando a falta de efetividade da azitromicina no tratamento dos sintomas da COVID-19, com exceção à possíveis casos de infecções secundárias. Apesar disso, pode-se constatar um crescimento do seu consumo em meio a pandemia. Portanto, apesar de novos estudos sempre serem necessários, pode-se concluir que o antimicrobiano não deve ser usado em protocolos de tratamento da COVID-19 devido à baixa eficácia.

Palavras-chave: Azitromicina. COVID-19. Coronavírus. Antibioticoterapia.

ABSTRACT

During the search for effective forms of treatment against COVID-19, some treatment protocols were studied in the period. Certain classes of drugs were studied, such as antimicrobials, especially azithromycin which presented a potential *in vitro* activity. For this reason, azithromycin was chosen as the object of study of the present work, which aimed to investigate the clinical aspects of this drug for the treatment of COVID-19. The PubMed platform was used as a search tool for the articles used in this work. The search terms used were azithromycin, COVID-19, coronavirus and antibiotic therapy. A total of 1,412 articles from 2020 that underwent screening for title and abstract were pre-selected. Exclusion criteria were articles that were not clinical studies, year of publication prior to 2020 and studies involving associations of azithromycin with chloroquine and hydroxychloroquine drugs. Four articles met the inclusion criteria and were used in this the work. The absence of considerable benefits was identified in all articles studied, showing the lack of effectiveness of azithromycin in the treatment of COVID-19 symptoms, apart from possible cases of secondary infections. Despite of that, an increase in azithromycin was observed during the pandemics. Therefore, new studies are always needed, it can be concluded that the antimicrobial should not be used for the treatment of COVID-19 due to low efficacy.

Keywords: Azithromycin. COVID-19. Coronavirus. Antibiotic therapy

Sumário

1 – Introdução	1
2- Objetivo	2
3- Metodologia.....	2
4- Resultados e discussão	4
4.1 – Prescrição da azitromicina no Brasil	4
4.2- Análise de estudos clínicos	6
5- Conclusão	10
6- Referências bibliográficas	11

1 – Introdução

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. “Tratava-se de uma nova cepa (tipo) de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos”. Com o aumento do número de casos e a presença do vírus ao redor do mundo, em março de 2020, a OMS, declarou em comunicado que a COVID-19 se caracterizava como pandemia (OMS, OPAS, 2020). Com isso, sistemas de saúde da maioria dos países, em meio a um cenário totalmente desconhecido, tanto em relação a qual tratamento adequado seguir ou qual o real risco de morte aos pacientes infectados, iniciaram pesquisas no intuito de desenvolver vacinas de uma forma rápida, já que os vírus da classe Coronavírus eram previamente conhecidos e estudados por cientistas há cerca de duas décadas (ALVES e BOTTALLO, 2020, TESINI, 2020).

Logo, devido à gravidade do quadro geral da pandemia e à urgência da implementação de novos tratamentos alternativos, entrou em ação a prescrição de medicamentos *off label*. Esta prática já era conhecida previamente pela área da saúde, não sendo formalmente autorizada por agências regulatórias. O termo consiste em direcionar o medicamento a um tratamento alternativo, que não consta na bula do medicamento registrado, a um novo tratamento específico. Cabe ressaltar que a prática não é proibida, mesmo sem a existência de uma autorização. Como mencionado por Meadows & Hollowell (2008), citado por François Noël (2021), não há a necessidade do médico informar ao paciente que a prescrição em questão é *off label* ou exigir um termo de consentimento do mesmo por escrito, devido a existência de uma racionalidade, em certos casos, da ação em questão. Um dos fármacos mais utilizados para esta finalidade durante a COVID-19 foi a azitromicina, um dos antimicrobianos mais conhecidos pela área da saúde e que já possuía determinado histórico de eficiência, tratamento de infecções bacterianas e efeitos imunomodulatórios no organismo (Parnham et al., 2014).

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos utilizado no tratamento de infecções bacterianas. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese proteica bacteriana por meio da inibição da ligação e consequente interferência na subunidade ribossômica 50S, a qual está diretamente relacionada a construção das cadeias polipeptídicas envolvidas na síntese de proteínas. A

farmacocinética deste fármaco é bem conhecida e caracterizada por ter considerável volume de distribuição, atingindo desta forma níveis teciduais adequados para que haja eficiência da atuação do fármaco nos sítios de infecção. Em comparação a outros antimicrobianos da classe dos macrolídeos, a azitromicina é mais estável em meio ácido, possuindo maior meia-vida e permitindo desta forma a administração oral do fármaco uma vez ao dia (Parnham et al., 2014).

Devido ao real desafio relacionado ao rápido desenvolvimento de vacinas e a disseminação do vírus em uma velocidade preocupante, havia a necessidade de pesquisar um tratamento farmacológico, eficaz e assertivo em termos de tratamento, preferencialmente já aprovado pelas agências regulatórias responsáveis, que auxiliasse momentaneamente no tratamento enquanto as vacinas, como forma profilática, estavam em desenvolvimento (LOPES et al., 2020). Como feito por Gyselinck et al., (2021), citado por Sousa, Sá e Gimenez (2023), devido a resultados promissores demonstrados em estudos *in vitro* que buscavam identificar uma possível atividade antiviral, combatendo alguns vírus como o Ebola, Zika e entre outros, houve embasamento para o uso de azitromicina como forma de tratamento para a COVID-19.

Outro grande desafio da comunidade científica foi a avaliação da eficácia do uso *off label* da azitromicina durante a pandemia, objetivo do presente trabalho de conclusão de curso.

2- Objetivo

O presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo investigar a evidência clínica do uso *off label* de azitromicina durante a pandemia de COVID-19.

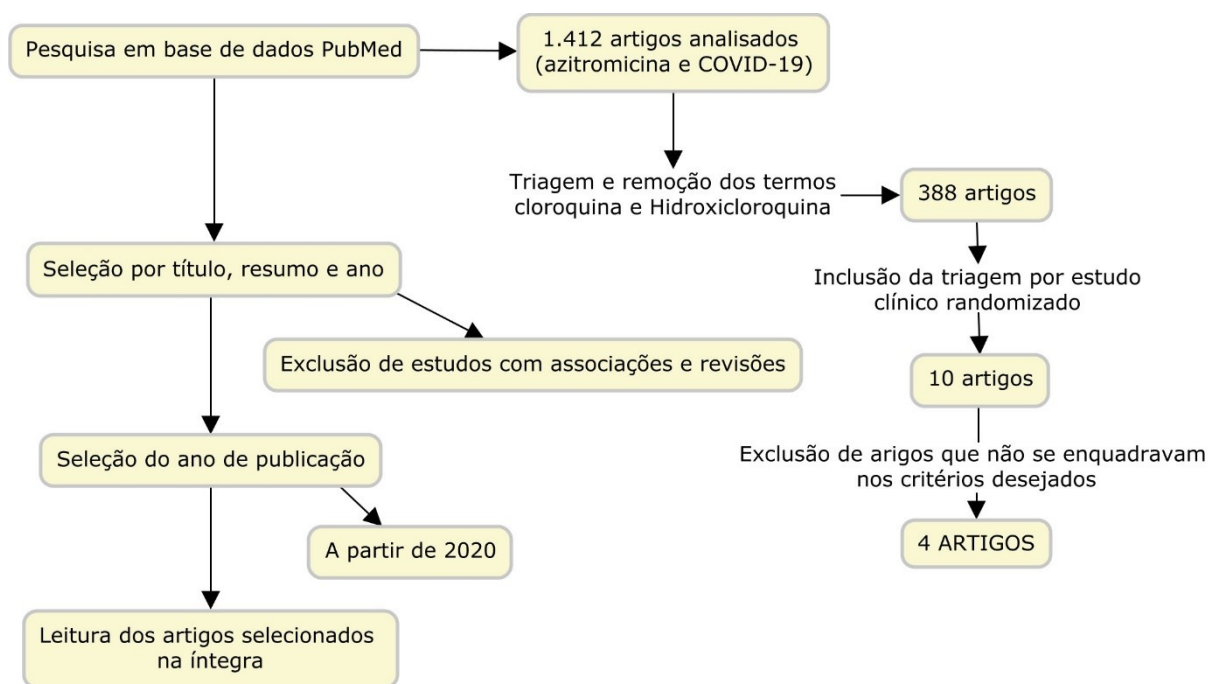
3- Metodologia

As pesquisas para a elaboração da revisão bibliográfica basearam-se em publicações de artigos presentes na plataforma PubMed. Para a busca, foram utilizados termos como azitromicina, COVID-19, coronavírus e antibioticoterapia. Em inglês, *azithromycin*, *COVID-19*, *coronavirus*, *antibiotic therapy*. Foram incluídos na pesquisa estudos clínicos conduzidos a partir de 2020 que utilizassem apenas o

fármaco azitromicina, com dosagens variadas, excetuando a associação com outros fármacos como a cloroquina e hidroxicloroquina. Os critérios de exclusão foram estudos pré-clínicos e/ou experimentais, relatos de caso e revisões de qualquer tipo, data de publicação anterior à 2020 e estudos que utilizavam associações da azitromicina com outros fármacos.

Inicialmente, os termos azitromicina e COVID-19 foram pesquisados, resultando em 1.412 artigos. Os termos cloroquina e hidroxicloroquina foram excluídos através do operador booleano “NOT”, resultando em 388 artigos. Após esta etapa, filtrou-se os achados por estudo clínico randomizado, resultando em 10 artigos. Após a leitura completa dos artigos, apenas 4 deles foram escolhidos para compor o trabalho (Figura 1). A partir dos resultados selecionados na ferramenta PubMed, o objetivo foi remover qualquer possível duplicidade de conteúdo, possíveis estudos com associações e revisões bibliográficas.

Figura 1: Esquemática da metodologia de busca utilizada no trabalho.



Fonte: Próprio autor (2023).

4- Resultados e discussão

4.1 – Prescrição da azitromicina no Brasil

Por meio da análise de dados fornecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Brasil apresentou um aumento de prescrições, demonstrado pelo aumento de vendas. Os relatórios analisados geraram dados para o Quadro 1, relacionando as informações de vendas em todo o território nacional nos anos de 2019, 2020 e 2021. O Quadro 2 apresenta os dados da cidade de São Paulo, que obteve o maior número de vendas no mesmo período.

Quadro 1: Dados de comercialização no Brasil

Ano	Apresentações comercializadas (caixa ou frasco)
2019	12.585.515
2020	17.774.830
2021	15.518.618

Fonte: ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros>. Acesso em: 13/06/2023.

Quadro 2: Cidade de São Paulo com maior número de vendas

Ano	Número de vendas
2019	759.868
2020	1.092.999
2021	916.084

Fonte: ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros>. Acesso em: 13/06/2023.

Para otimização do cenário de comparação que visava identificar o aumento do número de prescrições e consequente aumento no número de vendas, buscou-se os dados de todo o território nacional, comparando os anos de 2019, 2020 e 2021. A cidade de São Paulo apresentou o maior número de vendas nos três anos consecutivos, sendo justificado por ser a cidade mais populosa do Brasil. Parâmetros como ano de venda, estado, cidade, conselho prescriptor, total de

vendas, total de caixas ou frascos vendidos e entre outros, também podem ser identificados entre os dados gerados pela ANVISA. Para o desenvolvimento deste trabalho, optou-se por selecionar os dados referentes ao número de apresentações vendidas (caixa ou frasco), pois dessa forma é possível realizar uma análise detalhada dos dados em questão.

Foi possível identificar um nível de prescrição padrão no ano de 2019 para um período anterior à pandemia, que demonstra o consumo da azitromicina pela população brasileira, utilizando as prescrições de profissionais do Conselho Regional de Medicina (CRM), Conselho Regional de Odontologia (CRO) e Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV). Este último é apresentado em menor quantidade e decidiu-se por manter os dados apenas para uma visão global de todo o cenário descrito.

O primeiro período selecionado foi de 2019, um período que antecede a pandemia, em que é mostrado um número total de 12.585.515 apresentações vendidas, sendo este o padrão de consumo da população, no sentido da manutenção dos níveis de saúde individuais.

Os dados do ano de 2020 mostram um aumento no número de vendas, período em que os primeiros casos de COVID-19 foram relatados no Brasil, sendo também o ano em que os primeiros protocolos foram estabelecidos visando o tratamento da doença. É possível identificar um total de 17.774.830 apresentações vendidas, mostrando novamente os estados do sudeste liderando as estatísticas. Logo, nota-se um aumento considerável no número de medicamentos com o princípio ativo azitromicina e azitromicina di-hidratada, em relação ao ano de 2019.

Em 2021 houve uma diminuição do número de vendas em relação ao ano anterior. No mesmo ano, ocorreu a finalização dos trâmites necessários para as aprovações em nível emergencial de vacinas que comprovadamente até o período atual, é a forma mais eficaz de se combater a COVID-19 Sociedade Brasileira de Imunizações (2021). Através da análise dos dados em questão, pode-se concluir e afirmar que a pandemia de COVID-19 contribuiu consideravelmente para o aumento do número de prescrições e conseqüente vendas no território brasileiro.

Foi possível notar que, além do Brasil, os antimicrobianos também se tornaram uma das classes de medicamentos mais utilizadas no período de pandemia ao redor do mundo. Um estudo desenvolvido no norte da Índia verificou a

presença e distribuição da azitromicina em água do mar, sedimentação e em estações de tratamento de água (Mirzaie et al., 2022). A concentração de azitromicina em água do mar foi 3 a 4 vezes maior do que em período prévio à pandemia. Nas estações de tratamento de água, a concentração foi de 6 a 48 vezes maior. Em todos os locais analisados, a concentração de azitromicina mostrou-se maior, comparada a amostra de anos anteriores e em períodos anteriores à COVID-19 (Mirzaie et al., 2022).

4.2- Análise de estudos

Para esta etapa, 4 artigos foram selecionados por atenderem os requisitos desejados para o desenvolvimento deste trabalho. Os resultados coletados encontram-se no Quadro 3 descrito a seguir.

Quadro 3: Descrição dos artigos encontrados relacionando o uso da azitromicina no âmbito da pandemia de COVID-19

Autor e ano de publicação	Objetivo	Resultados obtidos	Conclusão final sobre a utilização no tratamento
Butler et al., 2021	Utilização da azitromicina em pacientes com casos suspeitos de COVID-19, propensos a uma adversidade clínica (população com 65 anos ou mais ou 50 anos com comorbidades).	O uso da azitromicina não é justificado estatisticamente. Houve baixo benefício em relação ao grupo que não fez a utilização do medicamento.	Os achados mostram que não se deve incorporar a azitromicina de forma rotineira em termos de tratamento, além de eventualmente influenciar os pacientes a tratar infecções virais com antibióticos.
Oldenburg, Pinsky, Doan (2021)	Verificar se uma única dosagem (1,2g) de azitromicina seria suficiente para eliminar os sintomas até o 14º dia de infecção, comparado com o placebo em 263 pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19.	Observou-se 50% de efetividade para o grupo que utilizou o medicamento e 50% para o grupo placebo. Em ambos os grupos, o desaparecimento dos sintomas ocorreu em metade do número de participantes.	Em comparação ao placebo, o tratamento com dose única não resultou em maior probabilidade de não apresentar sintomas no 14º dia. A utilização não é recomendada.
Hinks et al., 2021	Analisar o impacto do tratamento com azitromicina em pacientes com quadro leve e médio de COVID-19.	A adição do medicamento ao tratamento padrão não resultou em uma menor chance de internação ou diminuição da mortalidade.	Os achados não justificam o emprego da azitromicina no tipo de tratamento em questão.
Horby et al., 2021	Avaliação da eficácia e segurança da azitromicina em pacientes admitidos a hospitais com COVID-19.	Estatisticamente, não houve diferença significativa para diminuição do tempo de permanência em hospital, alta com vida e utilização de ventilação.	Não houve promoção de benefícios aos pacientes que estiveram sob esse tratamento. O mesmo deve ser restrito ao tratamento antimicrobiano.

Deparando-se com todos os resultados expostos no quadro anterior, foi possível afirmar que os 4 estudos selecionados não foram favoráveis à utilização da azitromicina no tratamento em geral da COVID-19.

O estudo desenvolvido por Butler et al., (2021), membro da PRINCIPLE Trial Collaborative Group, no Reino Unido, englobou pacientes com casos suspeitos de COVID-19, que eventualmente poderiam apresentar propensão a uma adversidade clínica em meio a infecção pelo vírus. Esta propensão era gerada por alguns fatores como o fato de ser uma população com 65 anos de idade ou acima e 50 anos com comorbidades. A análise estatística deste estudo embasou a não recomendação do medicamento para os devidos fins, pois, não houve evidência significativa de benefício relacionado à redução do tempo de recuperação dos pacientes tratados pela azitromicina. A probabilidade de existência de um benefício clínico significativo foi de 0,23, sendo 16 dos 500 participantes do grupo azitromicina e cuidados habituais (3%) e 28 de 823 participantes do grupo relacionado ao tratamento comum (3%). Logo, a taxa de benefício absoluto foi baixa, sendo cerca de 0,3%, justificando a ausência de resultados promissores para este tipo de tratamento (Butler et al., 2021).

Com relação ao estudo desenvolvido por Oldenburg, Pinsky e Doan (2021), nos Estados Unidos, o objetivo geral foi utilizar a azitromicina para que os sintomas da COVID-19 desaparecessem até o 14º dia de infecção. Visando encurtar o tempo total de infecção, 263 pacientes foram inscritos no estudo e acompanhados durante 21 dias, para monitoramento dos resultados. Dos 263 pacientes, apenas 76% deles concluíram o estudo, o que gerou um resultado negativo em relação a utilização do medicamento para devida finalidade. Ao analisar os dados estatísticos, os resultados mostraram que não houve uma diferença significativa e possível benefício pois, 50% dos pacientes que utilizaram o tratamento e 50% do grupo placebo não apresentaram sintomas ao término do período estabelecido de 14 dias (azitromicina: 50%; placebo:50%).

Outro importante fator que foi notado e considerado refere-se à existência de uma possível interação da utilização do medicamento com um possível desfecho negativo, pois ao término do acompanhamento de 21 dias descrito pelo estudo, houve o relato de 5 pacientes hospitalizados do grupo tratado pela azitromicina, contra 0 pacientes do grupo placebo. Portanto, não houve recomendação da

implementação do tratamento, devido a ausência de eficácia (Oldenburg, Pinsky, Doan 2021).

No estudo desenvolvido por Hinks et al. (2021), houve a participação de 19 hospitais do Reino Unido. Apenas adultos acima de 18 anos foram selecionados para o estudo, de acordo com alguns tipos de classificação clínica como adultos com casos clinicamente diagnosticados, casos altamente prováveis ou casos confirmados. Houve uma distribuição aleatória (1:1) entre participantes que receberam uma dose via oral de azitromicina 500mg diariamente por 14 dias e o outro grupo de pacientes que receberam apenas cuidados comuns ou que não necessitaram desses mesmos cuidados. Ao todo 292 pacientes tiveram participação efetiva no estudo, sendo 145 pacientes do grupo que recebeu a medicação e 147 do grupo que não utilizou o mesmo tratamento. Alguns achados clínicos ficaram evidentes ao decorrer do estudo, ao analisar dados como quantidade de internações e mortes. Foi relatado um número de 15 participantes do grupo azitromicina (10%) e 17 participantes do grupo de cuidados comuns (12%) que precisaram ser internados ou morreram durante a progressão do estudo, mas não houve evento adverso grave reportado.

As análises do âmbito estatístico mostraram que a utilização da azitromicina novamente não se mostrou eficaz na diminuição do tempo de internação e mortes. Após a coleta dos dados iniciais, a análise foi extrapolada no sentido do detalhamento das características gerais dos participantes. Concluiu-se novamente que não houve benefícios consideráveis ao grupo que passou pelo tratamento com a azitromicina. Para trazer uma análise mais detalhada, verificou-se dados como idade, doença pulmonar grave ou a presença de câncer, gerando os resultados citados anteriormente. Portanto o estudo mostra que o acréscimo da azitromicina a pacientes que apresentaram sintomas leves a moderados de COVID-19, sem internação que acrescentaram o medicamento ao tratamento padrão não apresentaram risco menor de internação e morte. Logo, o autor não recomenda a azitromicina para tal finalidade (Hinks et al., 2021).

Em um trabalho desenvolvido por Horby et al., (2021), membro da Principle Trial Collaborative Group, no Reino Unido, avaliou-se parâmetros como a eficácia e segurança da azitromicina em pacientes admitidos em hospitais com COVID-19. Pacientes de 176 hospitais em todo o Reino Unido participaram do estudo, sendo divididos em grupo com cuidado padrão, sem a utilização da azitromicina e o grupo

que foi submetido ao antimicrobiano. A dosagem utilizada foi de 500 mg, variando a via de administração, que poderia ser oral ou através de injeção intravenosa, por 10 dias, ou até o paciente receber alta médica. Para este estudo, foi possível notar um número maior de participantes, sendo possível assim verificar os resultados em uma maior amostragem estatística. O total de participantes foi de 7.763, sendo 2.582 do grupo que recebeu a azitromicina e 5.181 pertencente ao grupo que não passou pelo tratamento. Foi possível verificar, analisando a quantidade total de pacientes de cada grupo, que 561 pacientes (22%) e 1.162 (22%) de cada grupo, respectivamente, morreram em no máximo 28 dias de acompanhamento. A análise do número de mortes mostra inicialmente uma possível ausência de benefícios em relação aos pacientes que utilizaram a medicação pois, em termos estatísticos, a taxa de morte foi a mesma para ambos os grupos analisados.

Outro parâmetro que foi analisado foi o impacto do tratamento em relação ao tempo total de internação dos pacientes em hospitais e a taxa de pacientes que necessitaram de outros procedimentos invasivos como aplicação de ventilação mecânica ou outros desfechos clínicos como hemodiálise e transfusão sanguínea. A conclusão obtida foi de que não houve influência da azitromicina na diminuição do tempo de internação ou influência na melhora dos pacientes em relação aos seus quadros clínicos, a ponto de não necessitarem de algumas intervenções citadas acima. Portanto, o estudo não recomenda a utilização da azitromicina em pacientes com COVID-19, com o objetivo de promover aos mesmos alguns benefícios, pois, ao analisar diversos dados e parâmetros da tabela efeito da azitromicina nos principais resultados do estudo, não foi possível identificar um eventual desfecho positivo ao grupo que esteve sob o tratamento do medicamento (Horby et al., 2021).

5- Conclusão

Foi possível concluir que a utilização de azitromicina como fármaco foi ineficaz ou apresentou baixíssima eficácia – dependendo do caso ou dado estatístico verificado – para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Foi possível observar também um aumento do número de prescrições, vendas e consequente utilização deste antimicrobiano em meio a pandemia. Tal fato pode ser considerado como um fator negativo, uma vez que o crescimento da

quantidade de prescrições e utilização não foi justificada, devido a quase ausência de benefícios trazidos pelo emprego do fármaco.

6 - Referências bibliográficas

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Venda de medicamentos industrializados e manipulados. 2019, 2020,2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros>. Acesso em: 13/06/2023.

BUTLER, Christopher 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, n. 10279, p. 1063-1074, 2021.

COVID-19: Benefícios da vacinação. 25 ago. 2021. Disponível em: <https://sbim.org.br/covid-19>. Acesso em: 4 maio 2023.

GYSELINCK, Iwein et al. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e000806, 2021.

HINKS, Timothy SC et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1130-1140, 2021.

HISTÓRICO da pandemia de COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 2 mar. 2023.

INVESTIMENTO pesado e tecnologia aceleraram vacina contra COVID. [S. l.], 12 dez. 2022. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/12/investimento-pesado-e-tecnologia-aceleraram-vacina-contra-covid.shtml>. Acesso em: 2 mar. 2023.

LOPES, Juliana Romano et al. Desenvolvimento de fármacos para tratamento da COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.

MEADOWS, W. A.; HOLLOWELL, B. D. 'Off-label'drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. **International journal of impotence research**, v. 20, n. 2, p. 135-144, 2008.

MIRZAIE, Farzad et al. Occurrence and distribution of azithromycin in wastewater treatment plants, seawater, and sediments of the northern part of the Persian Gulf around Bushehr port: A comparison with Pre-COVID 19 pandemic. **Chemosphere**, v. 307, p. 135996, 2022.

NOËL, François. Uso emergencial, acesso expandido, uso compassivo e *off label* de Medicamentos. Disponível em: <https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2021/07/22.Uso-emergencial-off-label.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2023.

OLDENBURG, Catherine E. et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 326, n. 6, p. 490-498, 2021.

PARNHAM, Michael J. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. **Pharmacology & therapeutics**, v. 143, n. 2, p. 225-245, 2014.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10274, p. 605, 2021.

TESINI, Brenda L. Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (Covid-19, Mers e Sars). Manual MSD para profissionais da saúde, 2020.

SOUZA, Letícia Lima; SÁ, Alessandro Magon; GIMENEZ, Fabiana Veronez Martelato. O USO DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **REVISTA FOCO**, v. 16, n. 02, p. e931-e931, 2023.