

## EFEITO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA INCIDÊNCIA E GRAVIDADE DA DIARREIA E DISENTERIA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gilberto Melo Ramos Filho, Pedro Henrique Rodrigues Moura, Lucas Menegazzo Monteiro Ribeiro, Paulo Luiz Almeida de Brito, Kaiky de Brito Reis, Antonio marcos lices costa júnior, Matheus Majoel Henrique Silva, Érica Eugênio L. Gontijo, Francícero Rocha Lopes

### REVISÃO

#### RESUMO

O uso excessivo de antibióticos é um problema de saúde global, especialmente em países em desenvolvimento, pois aumenta o risco de superbactérias e disbiose. Diarreia é uma das principais causas de enfermidade e morte em crianças com menos de 5 anos, e, apesar de a reidratação ser o tratamento recomendado pela OMS, antibióticos são frequentemente considerados em casos de vulnerabilidade. Este estudo revisou a literatura sobre o uso de antibióticos no tratamento da diarreia em crianças, buscando entender suas vantagens e riscos. A revisão foi uma pesquisa quantitativa registrada no PROSPERO, seguindo diretrizes PRISMA. Utilizando a estratégia PICO, o estudo investigou se o uso de antibióticos em crianças afeta a gravidade da diarreia. Foram analisados três ensaios clínicos randomizados. Os resultados mostraram que a azitromicina, analisada em crianças de 2 a 23 meses, não reduziu consistentemente a mortalidade nem melhorou o crescimento linear. No entanto, em casos de diarreia com provável origem bacteriana, a azitromicina reduziu a persistência da diarreia. Em conclusão, os benefícios do uso de antibióticos são limitados e inconsistentes. A reidratação e a suplementação de zinco são as opções de tratamento preferidas, com antibióticos sendo uma opção para casos específicos de infecção bacteriana confirmada.

**Palavras-chave:** uso de antibióticos, diarreia infantil, azitromicina, resistência bacteriana.

# EFFECT OF ANTIBIOTIC USE ON THE INCIDENCE AND SEVERITY OF DIARRHEA AND DYSENTERY IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

The overuse of antibiotics is a global health problem, especially in developing countries, as it increases the risk of superbugs and dysbiosis. Diarrhea is a leading cause of illness and death in children under 5 years of age, and although rehydration is the treatment recommended by the WHO, antibiotics are frequently considered in vulnerable cases. This study reviewed the literature on the use of antibiotics in the treatment of diarrhea in children, seeking to understand their advantages and risks. The review was a quantitative study registered in PROSPERO, following PRISMA guidelines. Using the PICO strategy, the study investigated whether the use of antibiotics in children affects the severity of diarrhea. Three randomized clinical trials were analyzed. The results showed that azithromycin, analyzed in children aged 2 to 23 months, did not consistently reduce mortality or improve linear growth. However, in cases of diarrhea with a probable bacterial origin, azithromycin reduced the persistence of diarrhea. In conclusion, the benefits of antibiotic use are limited and inconsistent. Rehydration and zinc supplementation are the preferred treatment options, with antibiotics being an option for specific cases of confirmed bacterial infection.

**Keywords:** antibiotic use, childhood diarrhea, azithromycin, antimicrobial resistance.

Instituição afiliada – UNIRG.

Dados da publicação: dezembro de 2025.

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v4i2.453>

Autor correspondente: GILBERTO MELO RAMOS FILHO

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de antibióticos é uma prática que é alvo de preocupação a nível global, principalmente entre países emergentes. Essa prática pode levar ao surgimento de bactérias resistentes a esse tipo de medicamento, as chamadas “superbactérias”, o que ameaça a saúde pública como um todo. Além do fenômeno das bactérias resistentes, o uso indiscriminado pode levar o usuário do medicamento à quadros de disbiose, que é a redução da diversidade de espécies microbianas intestinais.

Uma das causas que propiciam essa prática do uso inadequado de antibióticos são os quadros de diarreia, principalmente entre crianças. Uma das razões que explica esse fenômeno é o fato

de que essa doença é causa de milhares de óbitos entre crianças de até 5 anos ao redor do mundo inteiro (mais de 500 mil casos anuais) e segue sendo a segunda maior causa de comorbidade e mortalidade em todo o mundo. Como consequência, estudos mostram que em determinados países emergentes mais de 50% das crianças que são hospitalizadas por conta de quadros de diarreia já foram medicadas com antibióticos antes da hospitalização.

Apesar de haver indícios de eficiência na administração de antibióticos para o tratamento de diarreia aquosa/persistente em crianças menores de 10 anos, há pouca certeza dessa evidência pelo pouco número de estudos, e por ter sido realizado em apenas um país. Dessa forma, a reidratação ainda é o tratamento mais recomendado para esse tipo de doença, além do uso associado de probióticos ou diosmectita, mas em circunstâncias específicas o uso de antibióticos pode ser considerado.

Dessa forma, o presente trabalho objetivou fazer uma revisão bibliográfica sistemática sobre o uso de antibióticos no tratamento de diarreia entre crianças, seus benefícios, implicações e riscos do uso indiscriminado.

## 2 METODOLOGIA

### Estratégia de pesquisa (PICO)

Este estudo de revisão sistemática foi desenvolvido a partir de uma análise detalhada e rigorosa, conduzida de acordo com uma sequência de etapas metodológicas previamente estabelecidas. Inicialmente, procedeu-se à formulação da pergunta de pesquisa, elaborada com base na estratégia PICO (acrônimo para P:população; I:intervenção; C:comparador; O:desfecho).

A pergunta utilizada foi: Em crianças (P), o uso de antibióticos (I) em comparação com placebo ou ausência de tratamento com antibióticos (C), afeta a incidência ou gravidade de diarreia e disenteria (O)? Essa estratégia contribuiu para identificar a população alvo, a intervenção, o grupo de comparação e o objetivo da revisão. Definido esses pontos, foram consultados os descritores no DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde). Os termos utilizados para a busca foram “child”, “antibacterial agents”, “antibiotic therapy”, “placebo”, “adverse effects” e “diarrhea”.

### Critérios de elegibilidade

Incluiu-se neste estudo apenas os trabalhos que atenderam aos critérios de elegibilidade, definidos com base nas perguntas elaboradas conforme os parâmetros do modelo PICO escolhido pelos autores (Tabela 1).

**Tabela 1 critérios do PICO**

P(população): Children aged 0 to 12 years
I(intervenção): Antibiotic use
C(comparação): Children who do not use antibiotics
O(desfecho): Incidence of diarrhea and dysentery

### **Desenho e registro do protocolo**

Este estudo segue as diretrizes estabelecidas para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA), e seu protocolo está registrado na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). O projeto foi previamente cadastrado como um protocolo ou “registro prospectivo” nessa plataforma, com o objetivo de evitar a duplicação de pesquisas e possibilitar a comparação entre o protocolo original e a revisão sistemática finalizada. O projeto foi registrado na data de 11/11/2025 - ID CRD420251165742. Essa revisão sistemática não foi financiada.

### **Fontes de informação e estratégias de busca**

Após finalizado o registro do estudo, deu-se início a busca por artigos científicos relacionados ao tema. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Cochrane Library, Lilacs e BVS Coleção Completa. Os operadores “AND” e “OR” contribuíram para a busca, como uma forma estratégica elaborada de busca para cada base mostrada na Tabela 2.

**Tabela 2 - Estratégias de busca**

<b>PubMed - 107 artigos</b>	( ("Child"[MeSH] OR "Child, Preschool"[MeSH] OR "Infant"[MeSH] OR "Adolescence"[MeSH] OR child*[tiab] OR pediatri*[tiab] OR infant*[tiab] OR adolescent*[tiab]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[MeSH] OR "Anti-Bacterial Therapy"[MeSH] OR antibiotic*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR "antibiotic therapy"[tiab] OR "antibiotic use"[tiab]) AND ("Placebos"[MeSH] OR "Control Groups"[MeSH] OR placebo*[tiab] OR control*[tiab] OR "no treatment"[tiab] OR untreated[tiab] OR "no antibiotics"[tiab] OR "usual care"[tiab] OR observation[tiab]) AND ("Diarrhea"[MeSH] OR "Dysentery"[MeSH] OR "Diarrhea, Infantile"[MeSH] OR "Gastroenteritis"[MeSH] OR "Adverse Effects"[MeSH] OR diarrhea*[tiab] OR dysentery*[tiab] OR "adverse effect*"[tiab] OR "adverse reaction*"[tiab] OR complication*[tiab] OR incidence[tiab] OR severity[tiab] OR gastrointestinal*[tiab] OR colitis[tiab] OR enterocolitis[tiab]) )
<b>Cochrane Library - 253 artigos</b>	Child OR Child, Preschool OR Infant OR Adolescence OR child OR adolescent AND Anti-Bacterial Agents OR Anti- Bacterial Therapy OR antibiotic OR antimicrobial AND Placebos OR Control Groups OR no antibiotics AND Diarrhea OR Dysentery OR Diarrhea, Infantile
<b>Lilacs - 8 artigos</b>	Child OR Child, Preschool OR Infant OR Adolescence OR child OR adolescent AND Anti-Bacterial Agents OR Anti- Bacterial Therapy OR antibiotic OR antimicrobial AND Placebos OR Control Groups OR no antibiotics AND Diarrhea OR Dysentery OR Diarrhea, Infantile

<b>BVS Coleção Completa</b> <b>- 137 artigos</b>	Child OR Child, Preschool OR Infant OR Adolescence OR child OR adolescent AND Anti-Bacterial Agents OR Anti- Bacterial Therapy OR antibiotic OR antimicrobial AND Placebos OR Control Groups OR no antibiotics AND Diarrhea OR Dysentery OR Diarrhea, Infantil
---	--

### Seleção dos estudos

Foi utilizado o programa “Rayyan”, (<https://rayyan.qcri.org>), para a realização da triagem dos artigos encontrados nas fontes de pesquisa. Dois avaliadores, de maneira independente, em duplo cego, utilizaram o método PICO para avaliar título, resumo e, se necessário, a leitura completa do texto. As discordâncias encontradas foram analisadas e resolvidas por um outro revisor.

### Processo de extração de dados

Os artigos selecionados na base de dados foram separados em duas planilhas diferentes, a de exclusão e a de inclusão. Na tabela de exclusão, as colunas para avaliação foram: autor/ano, título e razão da exclusão. Na tabela de inclusão, as colunas para avaliação foram separadas em: título, autor/ano, tipo de estudo, população, intervenção, comparador e desfecho. Além disso, também foi feito um quadro de sumarização, que os dados foram divididos em: autor/ano, objetivo geral, protocolo de intervenção, risco de viés, resultado e conclusão (Tabela 3).

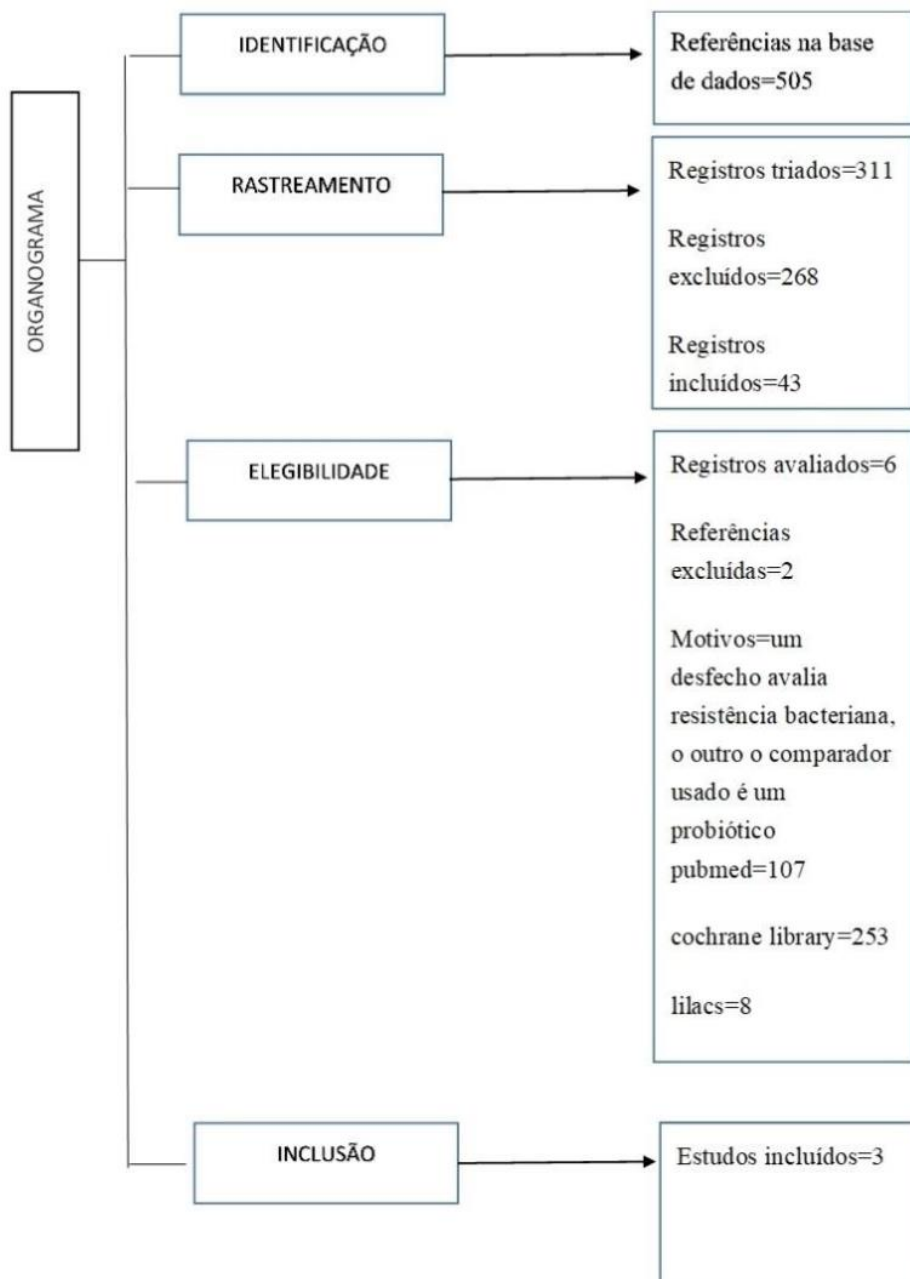
### Critérios de inclusão

Foram incluídos para a revisão os estudos publicados entre 2020 e 2025, que abordaram os seguintes termos em sua temática: “Child, anti-bacterial agents, antibiotic therapy, placebo, no treatment, diarrhea, dysentery”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês disponibilizados na íntegra, relevância do tema e pesquisas que envolviam humanos. A busca foi restringida pelas seguintes áreas do conhecimento: Pesquisas sobre Medicina, Pediatria, Medicina Clínica, Tratamento com Antibióticos, Quadros de Disenteria.

### Critérios de exclusão

Após a seleção inicial, iniciou-se uma coleta refinada dos resultados, sendo excluídos capítulos de livros e resumos, revisões de literatura, revisões sistemáticas, textos de mestrado e doutorado, artigos que exigissem pagamento para acessá-los e estudos que não estão de acordo com o tema. Na seleção final foi incluído estudos do tipo ensaio clínico e ensaio randomizado duplo cego (Figura 1).

### Figura 1 Organograma



### Risco de viés em cada estudo

O risco de viés de cada um dos artigos escolhidos para a realização desta revisão sistemática foi analisado por meio dos questionários da “NHBLI - National Heart, Lung and Blood Institute”. Não foi possível realizar uma meta-análise, pois nem todos os artigos apresentavam o mesmo formato de resultados e nem estimativas de efeito. Após passar pelo questionário da NHBLI, dois artigos foram classificados como médio risco de viés e um artigo como baixo risco de viés. (Figura 2).

**Figura 2** Risco de viés

	Artigo 1	Artigo 2	Artigo 3
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
	intermediário	baixo	intermediário
	sim		
	não		
	outro		
Artigo 1	Effect of 3 Days of Oral Azithromycin on Young Children With Acute Diarrhea in Low-Resource Settings A Randomized Clinical Trial The Antibiotics		
Artigo 2	Azithromycin for Bacterial Watery Diarrhea: A Reanalysis of the AntiBiotics for Children With Severe Diarrhea (ABCD) Trial Incorporating Molecular Diagnostics		
Artigo 3	A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin to reduce mortality and improve growth in high-risk young children with non-bloody diarrhoea in low resource settings: the Antibiotics for Children with Diarrhoea (ABCD) trial protocol		

### Síntese e análise dos dados

A análise dos artigos foi feita de forma narrativa e seus resultados foram sintetizados em tabelas para facilitação da apresentação dos dados.

### 3 RESULTADOS

Esta revisão sistemática identificou 505 registros nos bancos de dados eletrônicos, sendo elas: Pub Med (n=107), Cochrane Library (n=253), Lilacs (n=8) e BVS (n=137) após a remoção das duplicatas. Destes, 501 foram considerados irrelevantes durante a triagem e foram excluídos durante a avaliação de texto completo (Figura 1).

Dentre os quatro artigos selecionados inicialmente, um foi excluído após avaliação detalhada, por se tratar de uma reanálise de um estudo que já havia sido incluído nesta revisão sistemática.

A triagem da bibliografia pesquisada resultou na seleção de 3 artigos científicos do tipo estudo- randomizado. A tabela 3 resume os principais pontos de relevância utilizados para a produção desta revisão sistemática com os itens preconizados no método PICO.

O estudo de 2020 ABCD Trial Protocol, é um protocolo de ensaio clínico randomizado, duplo- cego e controlado por placebo. O ensaio clínico em questão foi conduzido em sete países de baixa renda, sendo eles: Bangladesh, Índia, Quênia, Malawi, Mali, Paquistão e Tanzânia. Envolveu crianças entre 2 e 23 meses com diarreia aguda não sanguinolenta e consideradas de alto risco devido à desidratação ou desnutrição. Foram planejados 11.500 participantes, alocados de forma 1:1 para receber azitromicina oral (10 mg/kg/dia durante 3 dias) ou placebo. O estudo definiu mortalidade em 180 dias e crescimento linear em 90 dias como desfechos primários. Entre os desfechos secundários estão indicadores nutricionais (peso, MUAC e WLZ), hospitalizações, mortalidade específica e resistência antimicrobiana em amostras fecais e nasofaríngeas. Embora inclua população pediátrica com diarreia e compare antibiótico com placebo, o estudo não avaliou a incidência ou a gravidade da diarreia, que constituem os desfechos principais desta revisão.

**Tabela 3 Quadro de sumarização**

<b>Auto r/a n o</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b>	<b>Protocolo de interve nção</b>	<b>Ris co de viés</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusão</b>
Ala m, Ah me d, C hist i e R ah ma n. J unt am e nt e c om tod a	O estudo ABCD é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, a expansão do tratamento da diarreia aguda em crianças de alto risco para incluir um antibiótico pode oferecer uma oportunidade para reduzir as mortes. Esses benefícios podem resultar de efeitos antimicrobianos diretos sobre os patógenos ou de outros mecanismos ainda não totalmente compreendidos, incluindo melhor nutrição, alterações na resposta imunológica ou melhora da função entérica	Que recruta 11.500 crianças de 2 a 23 meses de idade com diarreia aguda não sanguinolenta, desidratadas e/ou subnutridas (ou seja, com alto risco de mortalidade). As cri	IN T E R M E D I Á R I O	Comparando dois grupos: o Grupo 1 (5.750) crianças, que receberia azitromicina por três dias, e o Grupo 2 (5.750) crianças, que receberam placebo pelo mesmo período. No entanto, por se tratar de um protocolo, o artigo não apresenta números,	Crianças pequenas com desnutrição ou diarreia desidratante apresentam maior risco de morte nos 3 meses após o início da diarreia, dados em redução. Apesar da recomend

<p>a e qui pe AB CD. 202 0</p>		<p>anças inscritis e m Banglades h, Índia, Quê nia, Malawi, M ali, Paquistão e Tanzânia são rando mizadas (1:1) para receber azi tromicina oral(10 mg/kg) ou placebo, uma vez ao dia, durante 3  dias, e acompanh ada s por 180 dias. Os desfech os primári os de eficácia são a mortalid ade por to das as cau sas durant e os 180 dia s após a in clusão no estudo e a alteração no crescim ento linear 90</p>	<p>taxas ou qualq uer resultado referente à mo rtalidade dos gr upos, pois esses dado s seriam produ zidos somente após a execuã o do ensaio clín ico. Estimou- se que a mortalidade e m 180 dias no g rupos controle s eria de 2,7%. C onsiderando es sa mortalidade inicial, um risco relativo de 0,65, 90% d e poder estatístico, nível de confia nça de 95%, pe rda amostral pr evista de 10%, e uma razão 1:1 entre os participantes dos grupos.</p>	<p>ação da OM S, mais de 40% das crianças recebem antibióticos e o estudo mostra que s e deve direcion ar o tratame nto a subgru pos específic os de criança s mais vulner áveis e com maior risco de morte. Por fim, o uso de antibióticos é uma alternativa vi ável para o tr atamento.</p>
--	--	--	---	---

		dias após a inclusão.			
P at ri ci a B.  Pa vli na c 2 02 4	Foi um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 7 países, para Avaliar a Eficácia da azitromicina em crianças de 2 a 23 meses de idade com diarreia aquosa acompanhada de desidratação ou desnutrição.	Realizado em 7 países (Bangladesh, Índia, Quênia, Malawi, Mali, Paquistão, Tanzânia), para avaliar a eficácia da azitromicina em crianças de 2 a 23 meses de idade com diarreia aquosa acompanhada de desidratação ou desnutrição. Das 8268 crianças inscritas no ensaio ABCD entre julho de 2017 e julho de 2019, as amostras fecais das primeiras 6699 (81,0%)	BA IX O	Entre as 6692 crianças avaliadas, 28,3% tinham etiologia bacteriana provável e 17,3% possível, com rotavírus (21,1%), ST-EPEC (13,3%), Shigella (12,6%) e Cryptosporidium (9,6%) entre os principais patógenos. A comparação entre azitromicina e placebo mostrou benefícios claros apenas quando a diarreia tinha causa bacteriana. No dia 3, entre etiologia bacteriana provável, 11,8% das crianças tratadas com azitromicina ainda tinham diarreia, contra 23,3% no placebo (redução de 11,6%). Nas	A diarreia aguda confirmada Ou presumida como sendo de etiologia bacteriana pode beneficiar do tratamento com azitromicina.

		<p>crianças foram testadas por qPCR, das quais 6692 (99,9%) apresentaram resultados válidos. Entre 6692 crianças, as principais etiologias prováveis foram rotavírus (21,1%), Escherichia coli enterotoxigênica codificadora de toxina termolábil (13,3%), Shigella (12,6%) e Cryptosporidium (9,6%). Mais de um quarto (1894 [28,39%]) apresentava uma etiologia bacteriana provável e 1153 (17,3%) uma etiologia bacteriana</p>	<p>etiologias possíveis, os valores foram 7,1% versus 15,8% (redução de 8,7%). Entre crianças sem causa bacteriana, a diferença foi mínima (-0,3%). Em 90 dias, a azitromicina reduziu internação ou morte em casos bacterianos prováveis (-3,1%) e possíveis (-2,3%), sem efeito nas causas não bacterianas. Nas análises por bactéria específica — Shigella, STEC, tEPEC e V. cholerae — a azitromicina reduziu a diarreia no dia 3 e, em Shigella, diminuiu a queda do escore de crescimento (<math>\Delta LAZ</math> -0,13 vs. -0,21). Embora não estatisticamente significativo por subgrupos</p>	
--	--	---	--	--

		na possível.		po, a tendência apontou de 1 a 5 hospitalizações ou mortes a menos por 100 crianças tratadas com azitromicina.	
Ahmed T., Chisti M.J., Rahman M. W. et al. 2021.	É um estudo de ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, controlado por placebo. O objetivo é determinar se a adição de azitromicina ao manejo padrão dos casos de diarreia aquosa aguda não sanguinolenta em crianças de 2 a 23 meses que estão desidratadas ou desnutridas poderia reduzir a mortalidade e melhorar o crescimento linear.	A pesquisa foi feita em 7 países diferentes, sendo eles Bangladesh, Índia, Quênia, Malawi, Mali, Paquistão e Tanzânia. Um total de 8268 crianças, foram designadas aleatoriamente e para receber azitromicina oral, 10 mg/kg, ou placebo uma vez ao dia, além dos protocolos padrão de gerenciamento de casos da OMS para o tratame	INTERMEDIÁRIO	Um total de 8266 crianças (4463) meninos [54,0%]; idade média [DP], 11,6 [5,3] meses) foram randomizadas. Um total de 20 de 4133 crianças no grupo da azitromicina (0,5%) e 28 de 4135 crianças no grupo do placebo (0,7%) morreram (risco relativo, 0,72; IC de 95%, 0,40-1,27). A mudança média (DP) nos escores z, que é uma medida usada para avaliar crescimento infantil, de comprimento para idade 90 dias após a i	O estudo não detectou benefício na sobrevivência de crianças com a adição de azitromicina ao tratamento padrão da OMS para diarreia aquosa aguda em ambientes com poucos recursos. Houve uma pequena redução na redução do crescimento linear no grupo da azitromicina, embora a magnitude desse efeito provavelmente não tenha sido clinicamente.

		<p>nto de diar reia aquosa ag uda. Das 8268 crianças, 4 133 foram desi gnadaspar a o grupo c om tratam ento de azi tromicinae 4135 para o grupo pl acebo, ond e ambas for am observ adas por 1 80 dias. Os critérios d e inclusão foram cria nças de 2 a 23 meses com quadr o agudo de diarreia aq uosa, já os de exclusão foram disenteria, desnutriçã o grave, necessidad e de antibi ótico para outra infec ção, antibiótico recente.</p>	<p>nscrição foi de -0,16 (0,59) no grupo da azit romicina e de - 0,19 (0,60) no grupo do placebo (dif erença de risco, 0,03; IC de 95%, 0,01-0,06), ou seja, as crian ças de Ambos os grupos cresceram men os que o esperado nos 90 dias, O grupo azitro micina teve menor perda no crescimento , mas a diferença foi mí nima,o que é cl clinicamente irrelevante.</p>	
--	--	--	--	--

O trabalho conduzido por Pavlinac et al. (2024) envolveu sete países na África e no Sudeste Asiático, produziu um estudo do tipo ensaio clínico randomizado (rtc) entre as 6.699 crianças participantes do estudo ABCD, (n = 6.692) foram incluídas e 7 crianças foram excluídas por resultados ausentes/inválidos no teste de reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), crianças de 2 a 23 meses com diarreia aquosa aguda em ambientes de baixa renda, reduzindo o uso desnecessário de antibióticos e combatendo a resistência microbiana. Os dados foram obtidos por meio do ensaio ABCD, em subgrupos selecionados por regras personalizadas: baseada em patógenos, sintomas, características do hospedeiro e combinações. E, em média 27,8% das crianças receberam recomendação de tratamento de acordo com a regra de tratamento personalizado baseada em todas as características diagnósticas. Após a análise de dados obtidos, os resultados mostraram que das 6.692 crianças recrutadas para o estudo, que apresentava diarreia aquosa, 1.857 (27,7%) crianças não apresentaram o desfecho de diarreia no 3º dia e 269 (4,0%) não apresentaram alteração no crescimento linear; entre as crianças identificadas como mais prováveis de se beneficiar, existe uma redução substancial do risco de diarreia no 3º dia de (10,1%) em comparação com as crianças não recomendadas de (3,7%); para reinternação e óbito no 90º, o risco foi 2,4% menor com azitromicina em comparação com o placebo que receberam o tratamento. Este estudo demonstrou que nem todas as crianças se beneficiam igualmente do uso de antibióticos no combate a diarreia.

O estudo conduzido por Ahmed T., Chisti M.J., Rahman M.W. et al. (2021) trata sobre a adição de azitromicina ao tratamento padrão de diarreia aquosa aguda em crianças de 2 a 23 meses de idade, em contexto de baixos recursos, seguindo os protocolos da OMS para o manejo da diarreia aquosa. Foram selecionadas (n=8,268) crianças divididas em 4133 que receberam azitromicina e 4135 receberam placebo. O ensaio clínico randomizado duplo-cego destacou que os desfechos primários incluíram mortalidade por todas as causas até 180 dias após a inscrição e desaceleração do crescimento linear 90 dias após a inscrição; Os desfechos secundários incluíram a variação nas medidas antropométricas de desnutrição aguda e a proporção de crianças hospitalizadas nos 90 dias após a inclusão no estudo e a proporção composta de crianças hospitalizadas ou que faleceram 10 dias ou 90 dias após a inclusão no estudo. Com relação aos dados obtidos, após análise os resultados mostraram um total de 2.726 crianças (33,0%) apresentaram desnutrição moderada e 1.249 (15,1%) apresentavam retardo de crescimento grave. Houve 20 óbitos (0,5%) no grupo da azitromicina e 28 (0,7%) no grupo do placebo. Os resultados indicaram que a mortalidade geral foi muito menor do que a prevista, e o estudo foi interrompido por futilidade na análise interina pré-especificada.

#### 4 DISCUSSÃO

A diarreia aguda ainda é uma das principais causas de doença e morte em crianças com menos de cinco anos, especialmente em países de baixa renda onde a desnutrição, o

saneamento inadequado e o acesso limitado aos serviços de saúde tornam a diarreia aguda ainda mais grave (WHO, 2023). A maioria dos episódios de diarreia aguda vem de vírus e costuma passar sozinha, mas as infecções bacterianas podem piorar a diarreia aguda, sobretudo nas populações vulneráveis.

A Organização Mundial da Saúde recomenda que o tratamento inclua a reidratação oral, a suplementação de zinco e as medidas de apoio. O tratamento só indica o uso de antibióticos quando o caso for muito específico, por exemplo, em casos de disenteria ou quando houver infecção bacteriana comprovada (WHO, 2014). Entre os antibióticos usados, a azitromicina tem se destacado porque funciona bem contra algumas bactérias do intestino, como a *Shigella* e a *Campylobacter*. O benefício do uso rotineiro ainda é incerto em casos de diarreia aquosa aguda em crianças de 2 a 23 meses. O aumento global da resistência antimicrobiana torna difícil saber o benefício do uso rotineiro.

A literatura disponível sobre o tema é limitada e apresenta resultados heterogêneos, com poucos ensaios clínicos avaliando diretamente a resolução da diarreia como desfecho principal. Além disso, a maior parte dos estudos foi conduzida em países de baixa renda, o que pode restringir a aplicabilidade dos achados a outras populações. Dessa forma, é fundamental revisar cuidadosamente as evidências para compreender se a azitromicina oferece benefícios reais para esse grupo etário e em quais situações seu uso pode ser justificado.

A revisão sistemática encontrou apenas três estudos adequados para avaliar o uso de azitromicina no tratamento da diarreia aguda em crianças de 2 a 23 meses. Todos os três estudos foram feitos em países de baixa renda e envolveram as crianças que estavam em situação de falta de nutrição. A triagem cuidadosa mostrou pouca quantidade de ensaios clínicos randomizados que olham diretamente para os resultados que foram estipulados. Essa falta de ensaios mostra a restrição da literatura atual sobre o uso de azitromicina na diarreia infantil.

Os estudos incluídos mostraram diferenças grandes nos seus objetivos e nos seus resultados, e isso mudou a forma como foram analisados os achados. O ensaio ABCD Trial Protocol (2020) tem uma metodologia forte e uma amostra grande de crianças, mas o ensaio não avaliou especificamente a incidência ou a gravidade da diarreia, que é o foco principal desta revisão. O ensaio focou nos resultados de mortalidade ao longo do tempo e no crescimento em altura. Isso limitou o uso direto do ensaio para responder à pergunta da revisão. Mas ao incluir isso, consegue-se descobrir efeitos indiretos do uso de antibióticos, como hospitalizações e a

avaliação da resistência antimicrobiana. Esses efeitos são muito importantes no cenário global de uso racional de antimicrobianos.

O estudo de Pavlinac et al. (2025) trouxe uma nova forma de tratar, usando regras que consideram o patógeno, o sintoma e a característica do hospedeiro. O estudo mostrou que a azitromicina não traz benefício igual para todas as crianças. O estudo revelou que só os subgrupos específicos, definidos por maior risco, têm redução da diarreia já no terceiro dia. O estudo ainda constatou que os subgrupos específicos têm menos reinternação e menor mortalidade até noventa dias. O estudo de Pavlinac et al. (2025) indica que deve-se usar a azitromicina com cautela, focando nos subgrupos específicos que apresentam maior risco. Esse achado é fundamental, pois demonstra que estratégias de tratamento individualizado podem evitar o uso desnecessário de antibióticos, alinhando-se às políticas de combate à resistência microbiana.

O ensaio Ahmed et al. (2021), que simboliza a realização prática do protocolo ABCD, confirma essas limitações ao expor que a azitromicina não reduziu significativamente a taxa de mortalidade nem melhorou o crescimento infantil após 90 dias, corroborando que não há benefício clínico uniforme do uso rotineiro do antibiótico em crianças com diarreia aguda. No entanto, o estudo notou redução de hospitalizações e do desfecho combinado hospitalização/morte, indicando que o antibiótico pode oferecer benefício apenas em situações específicas. Esses efeitos indiretos auxiliam a entender por que o uso clínico indiscriminado não é indicado, mas também mostram que o antibiótico pode ter papel em grupos de maior risco, como apontado por Pavlinac.

Ao comparar os três estudos, observa-se que os benefícios da azitromicina aparecem apenas quando o tratamento é direcionado a subgrupos vulneráveis, e não quando fornecido de forma universal. As diferenças metodológicas, especialmente o fato de Ahmed et al. não estimarem resolução da diarreia como conclusão primária, explicam por que os resultados parecem contraditórios à primeira análise. Em conjunto, as evidências reforçam que a azitromicina não deve ser usada rotineiramente, mas pode ser indicada de forma cautelosa em crianças de maior risco, obedecendo o princípio de uso racional de antimicrobianos.

## CONCLUSÃO

Nessa conjuntura, a presente revisão sistemática observou somente três ensaios clínicos randomizados que avaliaram diretamente intervenções com azitromicina em crianças de 2 a 23 meses com diarreia aquosa aguda em países menos desenvolvidos. Embora da ampla busca inicial, a vasta maioria dos estudos foi descartada por não dialogar diretamente com os desfechos centrais desta revisão, principalmente no que se refere a incidência e a gravidade da diarreia. Ademais, os estudos incluídos demonstram que, mesmo que a azitromicina seja amplamente empregada é analisada em contextos de vulnerabilidade nutricional e elevada morbimortalidade infantil, pois, seus benefícios não são uniformes entre no quadro pe diátrico.

Dessa forma, o ABCD Trial e sua análise derivada apontaram que o antibiótico não reduziu de uniforme a mortalidade, tão pouco melhorou o crescimento linear, porém proporcionou benefício em subgrupos específicos definidos por características clínicas, etiológicas ou do portador, dessa maneira, reforça-se a importância de estratégias de tratamento personalizadas. Por fim, destaca-se a necessidade de novos estudos direcionados em desfechos específicos de diarreia, bem como no desenvolvimento de protocolos que orientem o uso racional de antibióticos nessa população vulnerável.

## 5 REFERÊNCIAS

ABCD Study Team. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin to reduce mortality and improve growth in high-risk young children with non-bloody diarrhoea in low resource settings: the Antibiotics for Children with Diarrhoea (ABCD) trial protocol. *Trials*, v. 21, n. 1, p. 71, 2020. DOI: 10.1186/s13063-019-3829-y.

Pavlinac, P. B.; Platts-Mills, J. A.; Liu, J.; Atlas, H. E.; Gratz, J.; Operario, D.; ... Houpt, E. R.; ABCD Study Group. Azithromycin for Bacterial Watery Diarrhea: A Reanalysis of the AntiBiotics for Children With Severe Diarrhea (ABCD) Trial Incorporating Molecular Diagnostics. *Journal of Infectious Diseases*, v. 229, n. 4, p. 988-998, 2024. DOI: 10.1093/infdis/jiad252.

Ahmed T.; Chisti M.J.; Rahman M.W.; Alam T.; Ahmed D. et al. Effect of 3 Days of Oral Azithromycin on Young Children With Acute Diarrhea in Low-Resource Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 12, e2136726, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36726.