

FARMACOVIGILÂNCIA E TOXICIDADE DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

DOI: 10.48140/digitaeditora.2021.007.4

4

RESUMO

Objetivo: O Descrever a farmacovigilância e toxicidade de medicamentos utilizados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19), avaliar a toxicidade de medicamentos utilizados (Ivermectina, Azitromicina e Hidroxicloroquina) no tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19) em artigos publicados em 2019/2020 e descrever efeitos tóxicos dos medicamentos indicados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19) descritos em artigos científicos.

Métodos- O estudo caracteriza-se uma pesquisa bibliográfica qualitativa, descritivo realizado por meio de pesquisa bibliográfica, constituído em artigos científicos. Efetuou-se busca sistematizada abrangendo artigos nas bases de dados: Science Direct, Scielo, LilaCS, por meio dos seguintes descritores: Covid-19, Ivermectina, Azitromicina, Hidroxicloroquina.

Resultados: Os resultados mostraram que ensaios clínicos randomizados de boa qualidade ainda estão em andamento e que é essencial poder incluir pacientes nestes ensaios rapidamente, a fim de ter dados confiáveis sobre se esses medicamentos e são realmente seguros e eficazes contra COVID-19.

Conclusão: A literatura mostrou que as drogas mencionadas no estudo demonstraram têm uma possível resposta antiviral de amplo espectro *in vitro* contra muitos vírus, incluindo SARS-CoV-2, mas apenas ensaios clínicos randomizados rigorosos e bem planejados podem fornecer dados confiáveis para segurança e uso eficaz para tratar os pacientes infectados.

Richely Oliveira Soares

Graduanda em Farmácia pela AESPI – Ensino Superior do Piauí Teresina- Piauí



<https://orcid.org/0000-0002-0972-8255>

Sâmora Kilvya Veríssimo Torquato

Graduanda em Farmácia pela AESPI – Ensino Superior do Piauí Teresina- Piauí



<https://orcid.org/0000-0002-0972-8255>

Katia da Conceição Machado

Farmacêutica, Doutora e Professora Adjunto da Faculdade AESPI – Ensino Superior do Piauí Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0001-5837-7626>

PALAVRAS-CHAVES: Covid-19, Ivermectina, Azitromicina, Hidroxicloroquina.

PHARMACOVIGILANCE AND TOXICITY OF MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF COVID-19

DOI: 10.48140/digitaeditora.2020.001.4

4

ABSTRACT

OBJECTIVE: To describe the pharmacovigilance and toxicity of drugs used for the treatment of Sars-CoV-2 (COVID-19), to evaluate the toxicity of drugs used (Ivermectin, Azithromycin and Hydroxychloroquine) in the treatment of Sars-CoV-2 (COVID-19) in articles published in 2019/2020 and describe toxic effects of drugs indicated for the treatment of Sars-CoV-2 (COVID-19) described in scientific articles.

Methods- The study is characterized by a qualitative and quantitative bibliographic research, descriptive carried out by means of bibliographic research, consisting of scientific articles. A systematic search was carried out covering articles in the databases: Science Direct, Scielo, Lilacs, using the following descriptors: Covid-19, Ivermectin, Azithromycin, Hydroxychloroquine.

Results: The results showed that good quality randomized controlled trials are still ongoing and that it is essential to be able to include patients in these trials quickly in order to have reliable data on whether these drugs are really safe and effective against COVID-19.

Conclusion: The literature has shown that the drugs mentioned in the study have demonstrated a possible broad-spectrum antiviral response in vitro against many viruses, including SARS-CoV-2, but only rigorous and well-designed randomized controlled trials can provide reliable data for safety and use effective to treat infected patients.

Recebido em: 24/06/2021
Aprovado em: 01/08/2021
Conflito de Interesse: não houve
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Covid-19, Ivermectin, Azithromycin, Hydroxychloroquine.



INTRODUÇÃO

Síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2) genericamente definida como doença coronavírus (COVID-19) é o agente causador da recente pandemia global COVID-19 com aumento da taxa de mortalidade. É descrito como uma emergência de saúde pública de preocupação global pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A transmissão de pessoa para pessoa foi relatada pela primeira vez em 22 de janeiro de 2020, o que causou sintomas semelhantes aos da pneumonia em um grupo de pacientes. O SARS-CoV-2 possui 80% de identidade filogenética com coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e 50% de similaridade com o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) que causou surtos globais em 2002-2003 e 2011, respectivamente. A OMS noticiou oficialmente a infecção por COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020. Altas taxas de infecção destacam a necessidade de estratégias terapêuticas para desenvolver novas vacinas e outras drogas antivirais para esta ameaça de pandemia global. (MURALIDAR et al., 2020).

Características clínicas da doença incluem, falta de ar, tosse ou dificuldade para respirar, calafrios ou febre, dores musculares, diarreia ou vômitos e uma característica significativa como a perda de paladar ou cheiro. COVID-19 pode ser fatal na presença de fatores de risco, incluindo a coexistência de doenças crônicas, idade avançada, obesidade e tabagismo. (VLACHAKIS et al., 2020)

Contudo, dada a escala e a rápida disseminação desta doença infecciosa, é necessário dar uma olhada mais profunda em algumas das terapias que foram experimentadas por médicos de primeira linha e examinar as evidências clínicas e laboratoriais por trás delas. (SONG et al., 2020)

Em um desses estudos publicados por uma equipe de médicos franceses, foi observado uma influência positiva da hidroxiquina (HCQ) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Além disso, outro ensaio in vitro mostrou que tanto a cloroquina (CQ) quanto seu derivado hidroxilado, HCQ, possuem propriedades benéficas. O HCQ, um agente com propriedades antimaláricas, anti-inflamatórias e analgésicas universalmente estabelecidas, é amplamente utilizado no tratamento da malária. (DROŚDŜAL et al., 2020)

A segunda categoria de droga terapêutica é a azitromicina, que é uma classe de antibióticos conhecida como macrolídeo, muito utilizada para tratar infecções como bronquite e pneumonia. Pesqui-

sadores descobriram que, além da HCQ, a azitromicina, demonstrou ter efeitos terapêuticos contra o COVID-19 em um estudo feito por um grupo de pesquisa na Universidade do Novo México. O estudo provou que a azitromicina agia como uma base acidotrópica lipofílica fraca que modula o pH dos endossomos e da rede trans-Golgi. Isso levou a efeitos *in vitro* em organelas intracelulares semelhantes às conferidas pela HCQ. (CHOUDHARY et al., 2020)

E por fim, destacamos a ivermectina que tem recebido atenção especial por possuir fortes propriedades antivirais. Tem potencial para converter rapidamente negativos para RT-PCR. Pode ser usado em toda a gravidade de COVID-19, especialmente no início da fase virêmica. Pode ser combinada com outras moléculas de interesse, como hidroxicloroquina, azitromicina. É acessível, facilmente disponível e segura, sem grandes efeitos colaterais. (VORA et al., 2020)

Mas com a provável combinação desses medicamentos presentes no mercado, a fim de aumentar a eficácia da terapia, certamente pode apresentar algum risco, uma vez que a maioria desses medicamentos tem o potencial de causar vários efeitos colaterais quando usados em monoterapia e seu uso combinado pode produzir efeitos tóxicos novos ou mais acentuados, portanto, atenção especial deve ser dada aos efeitos adversos / tóxicos desses medicamentos e suas combinações aplicadas em estratégias terapêuticas potenciais. (JAVORAC et al., 2020)

Nesta perspectiva, o estudo apresenta a questão problema: o uso indiscriminado de medicamentos de Sars-CoV-2 (COVID-19) podem causar toxicidade aos usuários e, portanto, riscos à saúde pública? Levantando a hipótese que o uso indiscriminado de medicamentos indicados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19) causam toxicidade aos usuários e, portanto, apresentam grandes riscos à saúde pública.

Nesse contexto, o estudo apresenta como objetivo geral, descrever a farmacovigilância e toxicidade de medicamentos utilizados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19). Como objetivos específicos, detalhar dados epidemiológicos referente a pandemia de Sars-CoV-2 (COVID-19) a nível de Teresina-Piauí; Nordeste; Brasil e Global; avaliar a toxicidade de medicamentos utilizados (Ivermectina, Azitromicina e Hidroxicloroquina) no tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19) em artigos publicados em 2019/2020; descrever efeitos tóxicos dos medicamentos indicados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19) descritos em artigos científicos.

Justificando a escolha do tema pela observação que se faz a infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) se espalhou por todo o mundo. Enquanto aguardamos uma vacina, precisamos de medicamentos eficazes para tratar ou, melhor ainda, prevenir a doença coronavírus-19 (COVID-19). (PATRÌ et al., 2020).

Recentemente, alguns dos relatórios sobre Hidroxicloroquina, Ivermectina e Azitromicina, mostraram efeitos terapêuticos contra uma nova infecção por coronavírus. No entanto, não foi relatado qual medicamento tem melhor eficácia em comparação com outro. (CHOUDHARY et al., 2020)

A atividade antiviral da Ivermectina (IVM), inibe o vírus SARS-CoV-2 em células Vero-hSLAM reduzindo o RNA viral após 48 h. Depois de toda divulgação sobre sua eficácia, não foi surpresa que soubemos do uso disseminado na América do Sul como medida de profilaxia preventiva, defendendo que essa medicação pode ser usada regularmente para prevenir o risco de infecção e manter uma população viral baixa. Para piorar as coisas, tem havido uma corrida para as drogarias onde as pessoas estão aderindo a automedicação, já que é vendido sem receita. E embora o IVM seja bem conhecido por sua boa margem de segurança, isso pode não ser suficiente se as pessoas começarem a tomá-lo regularmente. (MOLENTO et al., 2020)

METODOLOGIA

2.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Não há necessidade de aprovação do comitê de ética, pois no trabalho não há envolvimento de humanos e nem animais.

2.2 MÉTODOS DE PESQUISA

Trata-se de um estudo de caráter quali-quantitativo, descritivo realizado por meio de pesquisa bibliográfica, constituído de artigos científicos.

2.3 CENÁRIO E PARTICIPANTE DO ESTUDO

O estudo se dá através de uma pesquisa bibliográfica, realizada em banco de dados para analisar. Considerando a estratégia de busca definido pelo descritores "coronarivus" or "Covid-19", toxicidade, hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina e ivermectina, de forma combinados, desde o ano de 2020 a 2021.

2.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados acerca da farmacovigilância e toxicidade de medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 será realizado a partir de artigos científicos nas principais bases de dados científicos, tais como Science Direct, Scielo, LILACS.

2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram selecionados artigos publicados entre o período de 2020 á 2021 nos idiomas português. Utilizando as seguintes palavras chaves presentes na plataforma DECS – Descritores em ciência e saúde: COVID 19; Hidroxiclороquina; Ivermectina e Azitromicina. Serão excluídos artigos que não tratem do tema proposto.

2.6 ANÁLISE E ORGANIZAÇÃO DE DADOS

Será construído um banco de dados alimentando por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual serão organizados em programa Microsoft Word 2010.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o resultado das publicações utilizando os descritores: Covid-19; Hidroxicloroquina; Azitromicina; Ivermectina, foi feita a seleção dos artigos, sendo encontrados 64.354 de acordo com os critérios de inclusão, conforme mostra a tabela 01. Dos 64.354 artigos, foram excluídos 3.974 através da filtragem entre os anos de 2020 a 2021, em língua portuguesa, restando 60.380 artigos conforme apresentado na Tabela 02.

TABELA 01. Descritores utilizados nas bases de dados ScienceDirect, SCIELO, LILACS, de acordo com os critérios de inclusão

Descritores	ScienceDirect	SCIELO	LILACS	TOTAL
Covid-19	52.010	1588	5726	59.324
Hidroxicloroquina	1.351	104	274	1.729
Azitromicina	1.780	152	388	2.320
Ivermectina	423	229	329	981
TOTAL	55.564	2.073	6.717	64.354

Fonte: dados da pesquisa 2020/2021

TABELA 02. Resultado da busca nas bases de dados utilizando a combinação dos descritores, com critérios de inclusão

Descritores	ScienceDirect	SCIELO	LILACS	TOTAL
Covid-19	51.960	1.558	5632	59.150
Hidroxicloroquina	388	54	171	613
Azitromicina	347	38	115	500
Ivermectina	36	21	60	117
TOTAL	52.731	1.671	5.978	60.380

Fonte: dados da pesquisa 2020/2021

Após a realização da pesquisa na base de dados ScienceDirect, SCIELO E LILACS, utilizando a combinação dos descritores, excluiu-se 3.155 publicações que não correspondiam aos critérios de inclusão: estar compreendida entre os anos de 2020 a 2021. Foi feita uma nova análise, desta vez levando em consideração o título dos artigos, a questão norteadora e os objetivos propostos no estudo, constatando que 26 estavam fora desses critérios, e 776 repetiam a base de dados. Dessa forma, foram excluídos um total de 802 publicações. Das restantes, selecionou-se 17 artigos para serem analisados, fazendo parte da estrutura do trabalho, onde foram agrupadas em um quadro (01), destacando ano de publicação/autores, título da produção e objetivos, como mostra a seguir.

Quadro 01. Apresentação das produções organizadas em autores/ano de publicação, títulos e objetivos.

Autores/Ano de publicação	Títulos da produção	Objetivo
MURALIDAR et al., (2020.)	O surgimento de COVID-19 como uma pandemia global: Compreendendo epidemiologia, a resposta imune e os potenciais alvos terapêuticos da SARS-CoV-2.	Resumir a epidemiologia, mecanismo de entrada, resposta imune e implicações terapêuticas, possíveis alvos de drogas, seus ensaios clínicos em andamento e apresentarmos questões vitais para oferecer novas direções para pesquisa COVI-19.
VLACHAKIS et al., (2020)	Mecanismos moleculares do novo coronavírus SARS-CoV-2 e potenciais alvos farmacológicos anti-COVID19 desde o início da pandemia.	Avaliar as proteínas SARS-CoV-2 mais pesquisadas, sua estrutura, função e possíveis abordagens terapêuticas.
SONG et al., (2020).	Tratamento COVID-19: Perto de uma cura? – Uma revisão rápida de farmacoterapias para o novo coronavírus.	Avaliar farmacoterapias no tratamento para o coronavírus.
DROSDSAL et al., (2020).	Fármacos aprovados pela FDA com potencial farmacoterapêutico para terapia SARS-CoV-2(COVID-19).	Resumir o progresso atual e as percepções que surgiram com o uso de produtos farmacêuticos em COVID-19.
CHOUDHARY et al., (2020).	Uso potencial de drogas hidroxiquina, ivermectina e azitromicina em lutando contra COVID-19: tendências, escopo e relevância.	Apresentar em conjunto o conhecimento abrangente derivado das principais pesquisas sobre os medicamentos hidroxiquina, ivermectina e azitromicina.
VORA et al., (2020).	Artigo sobre a ivermectina como uma potencial terapia para COVID-19.	Propor a ivermectina, um medicamento antiviral forte como opção terapêutica na prevenção e tratamento de casos leves, moderados e graves de COVID-19.
JAVORAC et al., (2020).	Uma visão geral da avaliação de segurança dos medicamentos usados atualmente no tratamento da doença COVID-19.	Revisar e avaliar os dados da literatura sobre a toxicidade dos medicamentos individuais selecionados e os dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos adversos das combinações desses medicamentos.
PATRI et al., (2020).	Hidroxiquina e ivermectina: um sinérgico combinação para quimioproliferação e tratamento para CIVD-19?	Levantar a hipótese que a hidroxiquina e a ivermectina podem atuar de forma sinérgica. A hidroxiquina se comportaria como uma barreira de primeiro nível, inibindo a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto a ivermectina poderia reduzir a replicação viral se o vírus entrar, fortalecimento dos efeitos antivirais da hidroxiquina.
MOLENTO et al., (2020).	COVID-19 e a corrida para a automedicação e a automedicação com ivermectina: Uma palavra de cautela.	Destacar o uso disseminado da ivermectina e a automedicação.
HISCOTT et al., (2020).	O impacto global da pandemia do corona vírus.	Examinar algumas das muitas questões sociais e científicas impactadas pelo SARS-CoV-2 vidas pessoais, economia, comunicação científica e meio ambiente.
LIU et al., (2020).	COVID-19: A primeira pandemia de corona vírus documentada na história.	Discutir as propriedades básicas, origem potencial, e evolução do novo coronavírus humano. Esses fatores podem ser críticos para estudos de patogenicidade, designs antivirais e desenvolvimento de vacinas contra o vírus.
MORENS et al., (2020).	<i>Doenças pandêmicas emergentes: como obtivemos o covid-19.</i>	Compreender o surgimento do coronavírus, e como essa doença tomou grandes proporções.
ULLAH et al., (2020).	Novo coronavírus 2019 (COVID-19) Surto de pandemia: Uma revisão abrangente da literatura atual.	Contribuir em epidemiologia, prevenção, tratamento, padrões clínicos e diagnósticos do COVID-19.
CHEN et al., (2020).	Características clínicas e de imagem do COVID-19.	Revisar a literatura publicada, diretrizes e consenso, e resume as características clínicas e de imagem do COVID-19, a fim de fornecer uma base confiável para diagnóstico precoce e tratamento.

ROUSTIT et al., (2020).	Cloroquina e hidroxicloroquina na gestão de COVID-19: muito tumulto, mas pouca evidência.	Analisar a cloroquina e hidroxicloroquina como possíveis alvos terapêuticos para tratar a COVID-19.
FIRTH et al., (2020).	Azitromicina: a primeira terapia de amplo espectro.	Revisar a farmacologia ampla de antibióticos, antimaláricos e antivirais da azitromicina e a contextualizamos em relação a uma ampla história como a terapêutica mais reposicionada da classe dos macrolídeos. E avaliar ainda mais a azitromicina de propriedade clínica e socioeconômica para pandemias respiratórias e delinear um modelo para seu mecanismo combinatório de ação contra a pneumonia por COVID-19.

Fonte: dados da pesquisa 2020/2021

Nas leituras analisadas, foi constatada a importância de se descrever o atual momento em que se encontra a pandemia e sobre os efeitos tóxicos dos medicamentos indicados para o tratamento de Sars-CoV-2 (COVID-19).

Sobre a pandemia, em seu estudo, Muralidar et al (2020) afirma que o surto atual de COVID-19 após se iniciar pela China e conseqüentemente se espalhar pelo mundo, vem resultando num aumento exponencial na taxa de infecção e mortalidade. Que apesar de extensa quarentena e métodos de controle implementados pelos governos federais, a propagação da infecção ainda continua inabalável.

Muralidar et al (2020) ainda destaca que neste cenário, a atual gestão da pandemia COVID-19 é empregar tratamento de suporte, gerenciando apenas os sintomas, uma vez que não há evidências de suporte para provar a eficácia autônoma do medicamentos existentes e que em meio a vários desafios técnicos, devem se concentrar em continuar a desenvolver medicamentos e vacinas específicas para controlar esta pandemia.

Sobre este assunto, Vlachakis, D. (2020) afirma ser fundamental encontrar maneiras de bloquear a propagação do SARS-CoV-2 e impedir COVID-19. Pesquisa sobre a estrutura e os mecanismos de ação do vírus favoreceu uma série de alvos de drogas intrigantes. E como em qualquer abordagem terapêutica relativa a doenças humanas, a toxicidade é um componente crítico no desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes.

Em análise da publicação de Yang Song (2020), estudos avaliam um potencial terapêutico que desde o surto de COVID-19, mostrou ter efeito antiviral no SARS-CoV-2 in vitro, o antimalárico Cloroquina (CQ), com 90% de concentração efetiva (EC90) de 6,90 μ M, que é clinicamente alcançável. E que a Hidroxicloroquina (HCQ) é ainda mais potente in vitro (EC50 = 0,72 μ M) contra SARS-CoV-2 após um modelo farmacocinético descobrir que num regime de 400 mg duas vezes ao dia por via oral seguido por 200 mg duas vezes ao dia por via oral durante quatro dias atingiria o nível terapêutico.

Drożdżal, S (2020) compartilha do mesmo pensamento afirmando que há influência positiva da hidroxicloroquina (HCQ) nos pacientes infectado por SARS-CoV-2 onde foi observado que seu perfil de segurança clínica é superior ao da Cloroquina (CQ) (em um ambiente de longo prazo), o que permite maior dose diária e resulta em menos interações medicamentosas.

Drożdżal, S (2020) ainda destaca em um estudo recente, que a administração de HCQ resultou em recuperação mais precoce, sem afetar a mortalidade geral. O estudo foi realizado em um grupo de 522 pacientes, 127 dos quais eram sintomáticos, enquanto os 395 pacientes restantes não apresentavam manifestações clínicas no início do estudo. Pacientes assintomáticos tratado com HCQ recuperado mais cedo (tempo médio de recuperação = 5,4 dias) em comparação com pacientes assintomáticos que não receberam nenhum tratamento (tempo médio de recuperação = 7,6 dias).

Em análise da publicação de ROUSTIT et al., 2020, foi demonstrado que hidroxicloroquina têm atividade no coronavírus SARS-Cov-2 in vitro, mas que embora demostre ser relativamente seguro em dose terapêutica e por um curto período de tempo, esse medicamento tem um índice terapêutico estreito, o que requer monitoramento cardíaco e terapêutico regular de medicamentos. As reações adversas graves da hidroxicloroquina têm já foi relatado em pacientes com COVID-19, especialmente quando associado à azitromicina.

Na percepção dos citados autores, a nível científico, ensaios clínicos randomizados e controlados de boa qualidade ainda estão em andamento e que é essencial poder incluir pacientes nestes ensaios rapidamente, a fim de ter dados confiáveis sobre se esses medicamentos são realmente eficazes contra COVID-19.

Corroborando com os autores anteriores, JAVORAC et al., 2020 afirma que existem dados limitados sobre a eficácia e segurança da combinação de cloroquina e azitromicina na terapia com COVID-19 e que a terapia combinada de hidroxicloroquina e azitromicina teve muito mais sucesso em comparação com pacientes não tratados ou tratamento com hidroxicloroquina isoladamente. Esses resultados referem-se à aplicação de 200 mg de sulfato de Hidroxicloroquina por via oral, três vezes ao dia durante dez dias, enquanto 500 mg de azitromicina foi administrado no primeiro dia, seguido por 250 mg durante os próximos quatro dias, com monitoramento constante de ECG.

JAVORAC et al., 2020 reforça que os resultados do estudo acima em relação à segurança dos medicamentos administrados medicamentos ainda não foram publicados.

Para FIRTH et al., 2020, azitromicina é um candidato com um histórico de segurança robusto em meio a várias décadas de reposicionamento e aquele que merece mais exame. Em um dos primeiros estudos explorando a monoterapia com azitromicina para COVID-19, a taxa de mortalidade ajustada para comorbidades e dados demográficos em 21 dias foi de 10,9% (intervalo de confiança de 95% 5,8 e15.6), em comparação com 18,9% (intervalo de confiança de 95% 14.3e23.2) com monoterapia com hidroxicloroquina.

O mesmo autor acrescenta que o tratamento de longo prazo para pacientes com pulmão crônico resultaram em um aumento de 2,7 vezes de bactérias resistentes a macrolídeos. Essas observações têm sérias implicações clínicas para o indivíduo e a comunidade enfatiza a necessidade de considerar a azitromicina como um tratamento de curto prazo.

VORA et al., (2020) destaca em seu estudo que a potência da Ivermectina foi reconhecida na eliminação do coronavírus in vitro. Que a mesma reduz a carga viral SARS-CoV-2 por um fator de 5.000 em 48 horas. Os ensaios clínicos atuais têm usado ivermectina em uma dose variando de 200 a 1200 mcg / kg de peso corporal, por uma duração de 3 e 7 dias, apresentando resultados promissores tanto em termos de sintomatologia quanto de redução da carga viral. No entanto, o grupo sente fortemente a necessidade de um ensaio de controle randomizado bem elaborado e propõe o uso criterioso de ivermectina para o tratamento de Covid-19.

Nesse contexto CHOUDHARY et al., (2020) compartilham do assunto, afirmando que a ivermectina contra SARS-CoV-2 em condições in vitro revelou que ela pode inibir a replicação viral. O tratamento único com essa droga foi capaz de reduzir o vírus em até 5.000 vezes em cultura em 48h. Além disso, nenhuma toxicidade foi observada com a droga em qualquer ponto do tempo. O mecanismo pelo qual a ivermectina respondeu contra o vírus CoV-19 não é conhecido e acredita-se que esteja funcionando

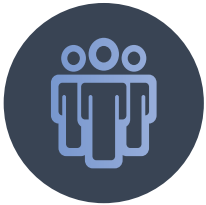
de maneira semelhante à de outros vírus.

Para Portmann-Baracco et al., (2020) foi demonstrado que a ivermectina tem um efeito inibitório sobre a entrada no núcleo e sobre a replicação viral de HIV-1, DENV2 e outros flavivírus. In vitro, a ivermectina administrada a 5 M reduziu 5.000 vezes os níveis de RNA SARS-CoV-2. O efeito antiinflamatório da ivermectina foi demonstrado in vivo e in vitro, reduzindo a produção de TNF-alfa, IL-1 e IL-6 e suprimem a translocação de NF-kB induzida por LPS.

Portmann-Baracco et al., (2020) ainda relata que em camundongos, a administração de 2 mg / kg de ivermectina suprime nas vias aéreas, a hipersecreção de muco, diminui o recrutamento de células imunes e produção de citocinas e IgE / IgG1 no lavado broncoalveolar. Isso mostra que a ivermectina não só tem efeito antiinflamatório em nível sistêmico, mas também também no tecido pulmonar.

MOLENTO et al., (2020) também acreditam que a IVM pode atuar em diferentes sítios de ligação de proteínas, reduzindo a replicação viral. Os autores determinaram a atividade antiviral de IVM, inibindo o vírus SARS-CoV-2 em células Vero-hSLAM reduzindo o RNA viral após 48 h.

O mesmo autor ainda relata que a combinação de medicamentos é uma opção farmacológica amplamente utilizada, mas no caso de IVM, hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento devem ser usados apenas individualmente, e/ou administrados em combinação, sob a orientação de pessoal devidamente treinado.



CONCLUSÃO

Após as leituras foi possível constatar que essas drogas demonstraram ter uma possível resposta antiviral de amplo espectro in vitro contra muitos vírus, incluindo SARS-CoV-2, mas apenas ensaios clínicos randomizados rigorosos e bem planejados podem fornecer dados confiáveis para segurança e uso eficaz para tratar os pacientes infectados.

Enquanto os estudos estão em andamento o uso desses medicamentos reaproveitados tem se mostrado uma boa alternativa e seriam planos urgentes para combater o COVID-19, permitindo assim que vários países continuem seu uso no tratamento.

A esperança é que a trajetória de progresso científico vista até o momento continue e limite as perdas devastadoras registradas, tanto para a COVID-19 quanto para outras doenças infecciosas emergentes no futuro.

A vacina é a esperança entre todas as medidas de prevenção. Cientistas de todo o mundo estão trabalhando, com o objetivo de controlar completamente o surto e embora o trabalho pela frente seja considerável, talvez o 'fim do começo' esteja próximo.

REFERÊNCIAS

- CHEN, Haixia et al. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiology Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 43-50, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.003>.
- CHOUDHARY, R. et al. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes And New Infections*, [S.L.], v. 35, p. 100684-100687, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>.
- DROŚDŃAL, Sylwester et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. *Drug Resistance Updates*, [S.L.], v. 53, p. 100719-100722, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2020.100719>.
- FIRTH, Anton et al. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 207, p. 112739-112745, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112739>.
- HISCOTT, John et al. The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, [S.L.], v. 53, p. 1-9, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.010>.
- JAVORAC, Dragana et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. *Food And Chemical Toxicology*, [S.L.], v. 144, p. 111639-111645, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
- LIU, Yen-Chin et al. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 328-333, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>.
- MOLENTO, Marcelo Beltrão et al. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: a word of caution. *One Health*, [S.L.], v. 10, p. 100148-100150, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148>.
- MORENS, David M. et al. Emerging Pandemic Diseases: how we got to covid-19. *Cell*, [S.L.], v. 182, n. 5, p. 1077-1092, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>.
- MURALIDAR, Shibi; AMBI, Senthil Visaga; SEKARAN, Saravanan; KRISHNAN, Uma Maheswari. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of sars-cov-2. *Biochimie*, [S.L.], v. 179, p. 85-100, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>.
- PATRÌ, Angela et al. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for covid-19 chemoprophylaxis and treatment?. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, [S.L.], v. 82, n. 6, p. 221-225, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017>.
- Portmann-Baracco, Arianna, et al. "Propriedades antivirais e antiinflamatórias da ivermectina e seu uso potencial na Covid-19". *Archivos de Bronconeumología (Edição em Inglês)*, outubro de 2020, p. S1579212920302792. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016 / j.arbr.2020.06.006
- ROUSTIT, M. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the management of COVID-19: much kerfuffle but little evidence. *Therapies*, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 363-370, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.010>.

SONG, Yang et al. COVID-19 treatment: close to a cure? a rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (sars-cov-2). *International Journal Of Antimicrobial Agents*, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 106080-106085, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>.

ULLAH, Hayat et al. Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) Pandemic Outbreak: a comprehensive review of the current literature. *Vacunas*, [S.L.], p. 221-227, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2020.09.009>.

VLACHAKIS, Dimitrios et al. Molecular mechanisms of the novel coronavirus SARS-CoV-2 and potential anti-COVID19 pharmacological targets since the outbreak of the pandemic. *Food And Chemical Toxicology*, [S.L.], v. 146, p. 111805-111809, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111805>.

VORA, Agam et al. White paper on Ivermectin as a potential therapy for COVID-19. *Indian Journal Of Tuberculosis*, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 448-451, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.031>.