

Reutilização de fármacos no tratamento da COVID-19

Reuse of drugs in the treatment of COVID-19

Reutilización de medicamentos en el tratamiento del COVID-19

Recebido: 25/03/2022 | Revisado: 31/03/2022 | Aceito: 05/04/2022 | Publicado: 12/04/2022

Alessandra Isabô Neri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4784-9696>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: lessaneri55@gmail.com

Lilian Carla Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4067-1506>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: carlacarneirililian@gmail.com

Cristiene Costa Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-2179>
Universidade Paulista, Brasil
E-mail: profacristiene@gmail.com

Aroldo Vieira de Moraes Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2325-1374>
Centro Universitário Alfredo Nasser, Brasil
E-mail: aroldodemoraes@gmail.com

Lee Chen-Chen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0386-247X>
Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail: chenleego@yahoo.com.br

Resumo

Após surto de pneumonia atípica na cidade de Wuhan, na China, ocorreram alertas epidemiológicos devido ao fator desconhecido. Em 7 de janeiro de 2020, cientistas chineses isolaram uma cepa de coronavírus, na qual foi identificado o agente etiológico. Logo se espalhou rapidamente pelo mundo e, por isso, foi declarada pandemia em 11 de março de 2020. A partir de então, surge a necessidade de buscar por tratamentos e prevenção da doença, por meio de alguns fármacos já existentes, como a Cloroquina, Hidroxicloroquina, Ivermectina e Azitromicina. Objetivo: O objetivo deste estudo é discutir sobre os medicamentos já existentes utilizados para o possível tratamento da COVID-19, esclarecer seus mecanismos de ação e estudos que comprovam sua eficácia ou não. Metodologia: A revisão narrativa da literatura foi baseada na busca nas bases de dados Google Acadêmico, Periódicos Capes, Scielo e PubMed publicados nos últimos 3 anos, por meio dos termos: “medicamentos covid-19 in vitro/in vivo”; “sars-cov-2”; “coronavírus”. Resultados: A partir da análise dos artigos, pode-se notar que não existem evidências suficientes para comprovar eficácia desses medicamentos no combate a COVID-19. Os estudos que mostraram resultados no combate ao SARS-CoV-2 foram *in vitro*, além de estarem em doses mais elevadas do que o recomendado para humanos. Conclusão: Portanto, a sua segurança terapêutica para a prevenção e tratamento da COVID-19 ainda não foi esclarecida e determinada, assim, o seu uso indiscriminado pode potencializar os efeitos adversos.

Palavras-chave: Cloroquina; Hidroxicloroquina; Ivermectina; Azitromicina; SARS-CoV-2.

Abstract

After an outbreak of atypical pneumonia in the city of Wuhan, China, there were epidemiological alerts due to the unknown factor. On January 7, 2020, Chinese scientists isolated a strain of coronavirus, in which the etiologic agent was identified. It quickly spread around the world and, therefore, it was declared a pandemic on March 11, 2020. From then on, the need arises to search for treatments and prevention of the disease, through some existing drugs, such as Chloroquine, Hydroxychloroquine, Ivermectin and Azithromycin. Objective: The objective of this study is to discuss existing drugs used for the possible treatment of COVID-19, clarify their mechanisms of action and studies that prove their effectiveness or not. Methodology: The narrative review of the literature was based on a search in the Google Scholar, Capes, Scielo and PubMed journals databases published in the last 3 years, using the terms: “covid-19 drugs in vitro/in vivo”; “SARS-CoV-2”; “coronavirus”. Results: From the analysis of the articles, it can be noted that there is not enough evidence to prove the effectiveness of these drugs in the fight against COVID-19. The studies that showed results in combating SARS-CoV-2 were *in vitro*, in addition to being at higher doses than recommended for humans. Conclusion: Therefore, its therapeutic safety for the prevention and treatment of COVID-19 has not yet been clarified and determined, thus, its indiscriminate use can potentiate adverse effects.

Keywords: Chloroquine; Hydroxychloroquine; Ivermectin; Azithromycin; SARS-CoV-2.

Resumen

Tras un brote de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, China, hubo alertas epidemiológicas por el factor desconocido. El 7 de enero de 2020, científicos chinos aislaron una cepa de coronavirus, en la que se identificó el agente etiológico. Rápidamente se propagó por todo el mundo y, por ello, fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020. A partir de entonces, surge la necesidad de buscar tratamientos y prevención de la enfermedad, a través de algunos fármacos existentes, como la Cloroquina, Hidroxicloroquina, Ivermectina, y azitromicina. Objetivo: El objetivo de este estudio es discutir los medicamentos existentes utilizados para el posible tratamiento de la COVID-19, esclarecer sus mecanismos de acción y estudios que comprueben su eficacia o no. Metodología: La revisión narrativa de la literatura se basó en una búsqueda en las bases de datos de las revistas Google Scholar, Capes, Scielo y PubMed publicadas en los últimos 3 años, utilizando los términos: "covid-19 drogas in vitro/in vivo"; "SARS-CoV-2"; "coronavirus". Resultados: Del análisis de los artículos, se puede notar que no existe suficiente evidencia que demuestre la efectividad de estos medicamentos en la lucha contra el COVID-19. Los estudios que mostraron resultados en el combate al SARS-CoV-2 fueron in vitro, además de ser a dosis superiores a las recomendadas para humanos. Conclusión: Por lo tanto, aún no se ha esclarecido y determinado su seguridad terapéutica para la prevención y tratamiento de la COVID-19, por lo que su uso indiscriminado puede potenciar efectos adversos.

Palabras clave: Cloroquina; Hidroxicloroquina; Ivermectina; Azitromicina; SARS-CoV-2.

1. Introdução

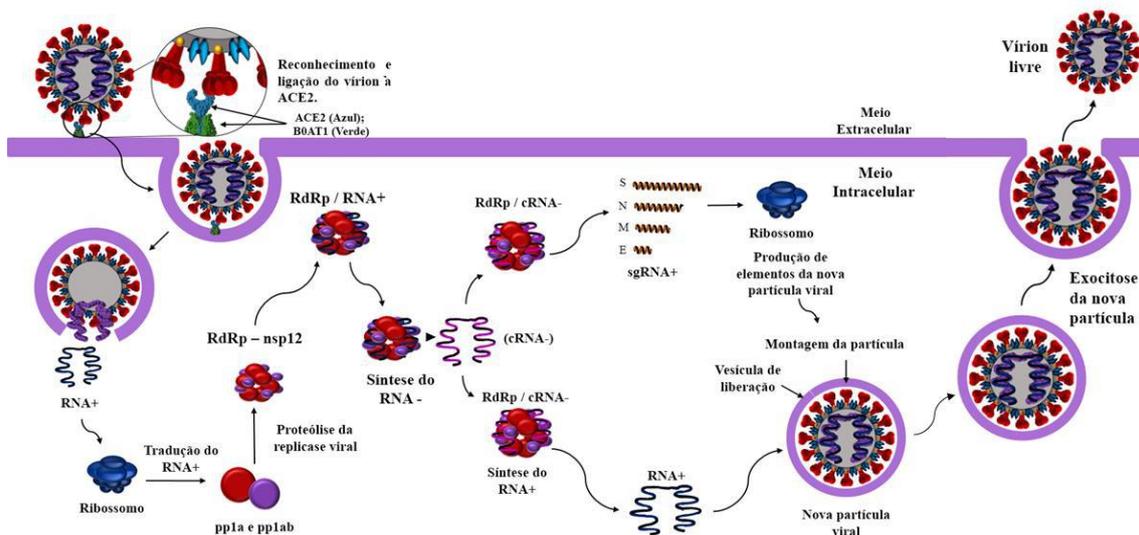
Após surto de pneumonia atípica na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, que matou mais de 1.000 e infectou mais de 70.000 indivíduos (Shereen et al., 2020), a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada pelo governo chinês, em 31 de dezembro de 2019. Tratava-se de uma nova cepa de Coronavírus, descoberta em 7 de janeiro de 2020, que se espalhou rapidamente pelo mundo, na qual foi declarada pandemia em 11 de março de 2020.

O coronavírus faz parte da família Coronaviridae e são conhecidos desde meados da década de 1960, por meio de pesquisas sobre a gripe comum, pela virologista June Almeida, foi detectado um vírus semelhante ao Influenza, porém se comportava de maneira diferente e com aparência em formato de uma coroa visto a microscópio eletrônico, por isso deu-se o nome de Corona. O grupo dos Coronavírus é diverso, engloba vários tipos de vírus envelopados, causadores de doenças de trato respiratório, entérico, hepático e neurológico em humanos e animais (He et al., 2020). Em decorrência da sua semelhança genética as variantes já descobertas - Síndrome Respiratória aguda grave (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Mediterrâneo (MERS-CoV) - o vírus, que causa a doença COVID-19, recebeu o nome oficial de SARS-CoV-2.

O SARS-CoV-2 pertence ao grupo dos vírus envelopados, o que confere à partícula viral formato esférico, que pode medir entre 100 e 125 nm (Zhu et al. 2019). Diferentes componentes estruturais formam a partícula viral, dentre os quais se destacam: uma molécula de RNA+ que pode ser lida diretamente pelas estruturas celulares; o nucleocapsídeo; o envelope; proteínas de membrana; glicoproteínas Spike que permitem a entrada do vírus na célula hospedeira; e dímero hemaglutinina-esterase relacionadas diretamente à patogênese viral (Zhu et al. 2019). A principal porta de entrada do SARS-CoV-2 na célula humana é pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que está presente em muitos tecidos do corpo humano, expressa especialmente em células do trato respiratório. Nos pulmões, a ECA2 é altamente abundante em pneumócitos tipo 2, importante tipo de célula presente nas câmaras pulmonares chamadas alvéolos, onde o oxigênio é absorvido e o dióxido de carbono residual é liberado (Pillay, 2020).

A replicação do SARS-CoV-2 (Figura 1) se inicia pela ligação da glicoproteína viral ao receptor da célula, que induz a adsorção, forma o fagossomo celular e conseqüentemente a endocitose viral. Através disso, o vírus é direcionado ao lisossomo, onde o baixo pH permite a atividade de suas enzimas, promove o desnudamento da partícula viral e libera o seu material genético infeccioso. O RNA é replicado, leva a síntese de capsídeo, envelope e proteínas, no qual irá formar a estrutura viral e ser liberado pela célula por exocitose (Dhama et al., 2020).

Figura 1. Diagrama esquemático do ciclo de replicação do coronavírus.



Fonte: Kleber et al. (2020).

Esse vírus causa a COVID-19 que se transmite através do contato com gotículas respiratórias e salivas, de pacientes sintomáticos ou assintomáticos. Além disso, pode ocorrer pelo contato indireto por meio das mãos, objetos ou superfícies contaminadas. A doença pode se manifestar de forma sintomática ou não e tem como sintomas febre, tosse, dores musculares, dor de cabeça e fadiga. Ela pode ainda se apresentar de forma mais grave, o que leva ao quadro severo quando há falha respiratória, choque séptico e falha/disfunção de múltiplos órgãos, fato que leva a óbito (He et al., 2020).

Devido ao aumento dos números de casos e óbitos no mundo todo, houve a necessidade de buscar por tratamentos capazes de diminuir as complicações e mortalidade da doença. Portanto, no cenário de urgência mundial, têm sido utilizados medicamentos já dispostos para outras enfermidades, ou seja, há reaproveitamento de certos fármacos na tentativa do tratamento para a COVID-19. Dentre eles, os principais fármacos pesquisados para o tratamento são: cloroquina (CQ)/hidroxicloroquina (HCQ), azitromicina e a ivermectina. O objetivo é discutir sobre os medicamentos já existentes utilizados para o possível tratamento da COVID-19, esclarecer seus mecanismos de ação e mostrar estudos que comprovam ou não sua eficácia no tratamento dessa doença.

2. Metodologia

Esse estudo trata-se de revisão narrativa da literatura que possui caráter amplo e descreve determinado assunto sob o ponto de vista teórico ou contextual. A pesquisa é do tipo qualitativo e quantitativo, conforme (Koche, 2011). Para isso, foi realizada a busca inicial nas bases de dados Google Acadêmico, Periódicos Capes, Scielo e PubMed publicados nos últimos 3 anos, de 2019 a 2021 por meio dos termos: “medicamentos covid-19 *in vitro/in vivo*”; “SARS-CoV-2”; “coronavírus”.

Foram utilizados artigos, periódicos, editoriais, revisão sistemática e meta-análise para a produção deste trabalho. Os critérios utilizados para inclusão foram baseados em artigos que envolvem o uso de medicamentos para o tratamento da COVID-19 e sua ação sobre o SARS-CoV-2. Os critérios de exclusão foram os que não abordaram o uso dos medicamentos, em específico, cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, para possível tratamento da doença, e artigos antes do ano de 2019.

Portanto, as informações e evidências foram organizadas e resumidas a fim de fazer revisão com embasamento teórico acerca dessa temática.

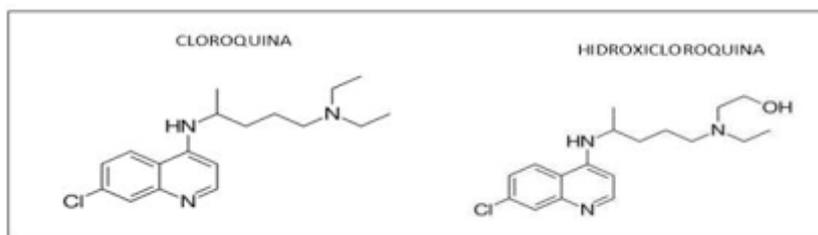
3. Resultados e Discussão

3.1 Cloroquina / Hidroxicloroquina

A cloroquina (CQ) foi sintetizada em 1934, considerado como fármaco pertencente ao grupo de derivados de 4-aminoquinolina (Zou et al., 2020). Inicialmente, foi utilizado para tratamento da malária, além de ser utilizado para tratamento de amebíase extra intestinal, efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Em 1946, por meio da introdução do grupo hidroxila na cloroquina, foi produzido o derivado conhecido como hidroxicloroquina (HCQ), e foi relatada toxicidade menor em relação a CQ, o que permite o uso de doses mais elevadas por períodos mais longos (Schrezenmeier et al. 2020). A HCQ é usada também para o tratamento da malária, lúpus eritematoso e da artrite reumatoide.

Os dois fármacos possuem mecanismo de ação semelhantes, onde atuam aumentando o pH dos vacúolos intracelulares. Suas estruturas (Figura 2) se diferem na adição de uma hidroxila (OH) na hidroxicloroquina, em que essa adição permite que a HCQ faça mais pontes de hidrogênio que a CQ, ou seja, ela será mais solúvel no plasma sanguíneo tornando-se mais estável e menos tóxica para o organismo. A cloroquina é formulada como sal de fosfato e a hidroxicloroquina é formulada como sulfato (Katzung et al., 2017). A HCQ possui baixa permeabilidade à barreira hemato-ocular e permite rápida eliminação das células da retina, além de que testes *in vitro* demonstraram que a HCQ é mais rápida para inibir o SARS-CoV-2 (Hussain et al., 2021).

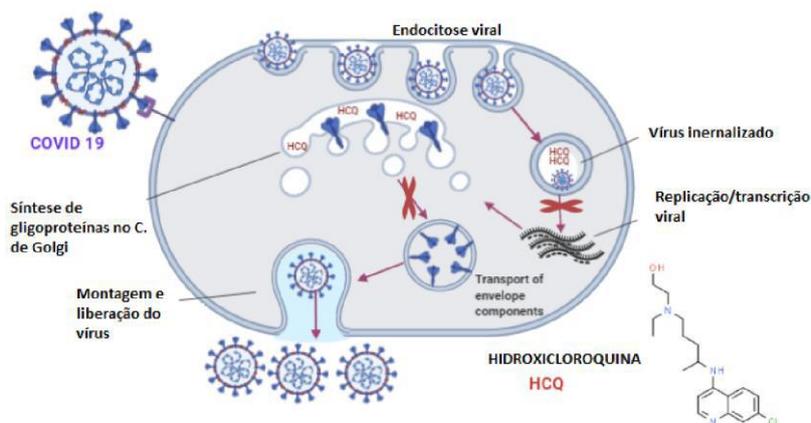
Figura 2. Diferenças estruturais da cloroquina e hidroxicloroquina.



Fonte: Academia de Ciências Farmacêuticas.

Portanto, esses medicamentos atuam aumentando o pH nos vacúolos intracelulares de células infectadas (Figura 3), cria ambiente que altera os processos como degradação de proteínas por hidrolases ácidas no lisossomo e causam modificações pós traducionais de proteínas no complexo de Golgi (Schrezenmeier et al., 2020). No compartimento do lisossomo, observa-se que são inibidas as enzimas por meio da estabilização da membrana lisossômica, o que vai impedir o desnudamento do vírus e bloquear a liberação do genoma viral. No complexo de Golgi, o aumento de pH leva a inibição da modificação pós traducional de proteínas virais, sendo assim, é impedida a montagem da partícula viral que seria liberada para outras células (Zhang et al., 2020).

Figura 3. Possível mecanismo da HCQ sobre a replicação do vírus.



Fonte: Kramer et al. (2020).

Essa ideia de testar a CQ e a HCQ no tratamento da COVID-19 foi iniciada após estudos *in vitro* concluírem sua eficácia contra o SARS-CoV-2. Foram utilizadas células infectadas com o vírus suspensas em soluções com os fármacos e nessas condições os medicamentos apresentaram eficácia na diminuição da replicação viral (Wang et al., 2020). Porém, as condições *in vitro* são bastante diferentes quando é *in vivo*, por vários motivos. O primeiro deles seria que o experimento *in vitro* é totalmente controlado laboratorialmente. O segundo é que o corpo humano passa por etapas para o fármaco ser bem metabolizado pelo organismo, como ser absorvido pelo corpo, sofrer alterações do metabolismo, distribuição e tempo na circulação, ou seja, o processo é bem mais complexo. Apesar da eficácia dos resultados *in vitro*, ensaios clínicos *in vivo* não possuem evidências suficientes dos efeitos positivos da HCQ contra o SARS-CoV-2 (Liu et al., 2020)

Pesquisadores realizaram um estudo controlado, aberto e não randomizado, com 36 pacientes diagnosticados com o vírus. Seis desses pacientes eram assintomáticos, oito apresentaram sintomas de infecção do trato respiratório inferior e 22 apresentaram sintomas de infecção do trato respiratório superior. O grupo controle recebeu cuidados habituais, já 20 pacientes foram designados para o grupo de tratamento e receberam HCQ 200 mg três vezes ao dia por dez dias. Seis dos pacientes do grupo em tratamento também receberam azitromicina para prevenir a superinfecção bacteriana. O resultado do estudo mostrou a redução da carga viral de SARS-CoV-2 no sexto dia, no qual foi testado com PCR com swabs nasofaríngeos. Além disso, os resultados mostraram que os pacientes do grupo de tratamento tiveram uma probabilidade maior de testar negativo para o vírus no sexto dia (Gautret et al., 2020). Através desse resultado os autores argumentaram que esse achado diz respeito à eficácia da HCQ. Portanto, apesar desses resultados clínicos serem promissores, existem diversas limitações nesse estudo. Os pesquisadores não recrutaram os 48 pacientes necessários para atingir 85% de poder de amostra, conforme demonstrado em seus cálculos, além de que não possuem dados de acompanhamento em médio e longo prazo. Com isso, o estudo foi insuficiente para comprovar a eficácia do medicamento.

Por meio da revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos controlados feito por Tanni et al. (2021), foram realizadas buscas em diversos bancos de dados e compararam controles e pacientes que receberam hidroxicloroquina para profilaxia ou tratamento da COVID-19 leve. O resultado concluiu que não houve diferenças significativas entre os dois grupos e que seu uso aumentou em 12% o risco de eventos adversos, portanto que não é recomendado o uso de HCQ para profilaxia e nem para o tratamento da doença.

De acordo com o estudo de Borba et al. 2020, realizado em um Hospital e pronto-socorro no Amazonas, por meio do estudo randomizado e duplo-cego, foi dividido em dois grupos, um tratado com altas doses de CQ e o outro com baixas doses.

Ao fim do estudo, a mortalidade do grupo de alta dosagem foi maior (39%) do que a do grupo de baixa dosagem (15%). Além disso, o grupo de alta dosagem apresentou distúrbio de ritmo cardíaco. Atualmente não existem evidências científicas conclusivas que comprovem a eficácia desses fármacos no tratamento do SARS-CoV-2 (Kramer et al., 2020).

3.2 Ivermectina

A ivermectina (IVM) foi descoberta em 1967, no Japão, e atua como anti-helmíntico, além de apresentar propriedades antibacterianas, antialérgicas e antivirais. Vários estudos *in vitro* mostraram os efeitos antivirais da ivermectina em vírus de RNA como dengue, Zika, Chikungunya, HIV e febre amarela, com isso tornou-se esperança para o tratamento da COVID-19 (Mohan et al., 2020; Sing;Gupta, 2021; Kern et al., 2021).

A IVM tem potencial antiviral devido à capacidade de bloquear o transporte nuclear que é mediado por importina alfa/beta, impede a síntese de RNA genômico e replicação (Sharun et al., 2020). Além disso, a ivermectina também tem ação positiva sobre a imunidade do hospedeiro, por meio do aumento da IL-1 e outras citocinas que aumentam a resposta linfocitária (Jean & Hsueh, 2020). O uso do fármaco para a inibição do SARS-CoV-2 tem base em estudos *in vitro* e experimentação animal. Por meio deles foi avaliada atividade inibitória na replicação do vírus. Um dos primeiros estudos *in vitro* para testar os efeitos da IVM na COVID-19, obteve cultura de células infectadas com o coronavírus e expostas a 5 micromol do fármaco, com isso houve a redução de 93% do RNA viral em 24 horas, chegou à redução de 99,8% em 48 horas (Caly et al., 2020).

Porém, sabe-se que estudos *in vitro* e em animais nem sempre condizem com a ação em seres humanos. Foi avaliada que a concentração para inibir a atividade do coronavírus *in vitro* é 35 vezes maior do que a concentração plasmática obtida para o ser humano. E para o autor a administração de IVM conforme o protocolo preconizado e aprovado pelas autoridades seria insuficiente para atingir as células pulmonares infectadas pelo SARS-CoV-2 (Schmith e cols, 2020). Portanto, a sua segurança terapêutica para a prevenção e tratamento da COVID-19 ainda não foi esclarecida e determinada, assim, o seu uso indiscriminado pode potencializar os efeitos adversos neurológicos graves (Jean;Hsueh, 2020; Navarro et al., 2020).

Um estudo no Iraque, do qual atribuíram a ivermectina combinado com hidroxicloroquina e azitromicina, não apresentou evidências relativas sobre os benefícios do tratamento para a COVID-19. A amostra de pessoas foi pequena (87) e a divisão dos grupos não foi bem esclarecida e não houve descrição adequada do processo de randomização. Assim, os autores afirmaram que há necessidade de outros estudos para descobrir a efetividade da IVM (Gorial et al., 2020)

Por meio do levantamento de dados de um grupo de pacientes inseridos no hospital tratados com ivermectina quando acometidos pela COVID-19, demonstrou-se que o tratamento foi associado à mortalidade mais baixa pelo vírus, principalmente em pacientes com envolvimento pulmonar grave (Rajte, et al., 2020). Porém, nesse estudo não houve comprovação de ensaios clínicos controlados randomizados, o que é necessário para confirmar esses dados.

Foi observado em um estudo *in vitro*, que, por 48 horas, a ivermectina diminuiu significativamente a replicação viral. Contudo, a eficácia do fármaco *in vivo* ainda é controversa e necessita de investigação (Lopes et al., 2020).

Através de um ensaio clínico randomizado entre adultos com sintomas leves de COVID-19, realizado na Califórnia, obteve-se que no grupo da ivermectina o tempo médio para resolução dos sintomas foi de 10 dias, em comparação ao grupo do placebo que foi de 12 dias. O evento adverso mais comum foi a cefaléia. A conclusão foi de que não houve melhora significativa no tempo de resolução dos sintomas entre os dois grupos. No entanto, seja necessário ensaios maiores para entender o mecanismo da IVM em outros resultados clinicamente relevantes (Lopez et al., 2021).

Para achados concretos e com evidências necessita-se de estudos randomizados, com boa amostragem e boas práticas clínicas para se obter resultados confiáveis e replicáveis. Portanto, os estudos sobre a ivermectina na COVID-19 que apresentou eficácia fazem referências aos achados de estudos *in vitro*, e em humanos apresentam baixo nível de evidências.

3.3 Azitromicina

A azitromicina (AZM) é da classe dos macrolídeos, que possuem atividade antimicrobiana para impedir superinfecção bacteriana, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e antivirais (Vanzeler et al., 2021). Demonstrou ser ativo *in vitro* contra o vírus Ebola e Zica. É indicada também para uretrites, amigdalites, diarreia bacteriana, entre outros. Seu mecanismo de ação consiste em atuar na inibição da síntese proteica das bactérias (Nih, 2020; Spinelli et al., 2020; Gautret et al., 2020), pois atua em bactérias Gram negativas e Gram positivas e tem ação contra infecções respiratórias com características pneumônicas ou do trato superior (Acevedo et al., 2020).

Seus efeitos colaterais se dão através de danos gastrointestinais, náuseas, gastrites, perda auditiva, trombocitopenia e quadro icterico (Correia; Fukushima., 2020).

A ação antiviral da AZM é devido à interação com as proteínas Spike do SARS-CoV-2, visto que impede a entrada do vírus na célula (Fantini et al., 2020). Já de acordo com Ye et al. (2020), a AZM apresenta ação imunomoduladora ao inibir várias citocinas envolvidas na síndrome respiratória grave de COVID-19, portanto é uma alternativa para o tratamento.

Coinfecções foram relatadas entre os vírus respiratórios e patógenos bacterianos que podem levar a piores resultados clínicos (Phelan et al., 2020).

Pacientes com infecções virais respiratórias predis põe a coinfecções, o que leva ao aumento da gravidade e mortalidade da doença (Cox et al., 2020). Por esse motivo que a terapia antimicrobiana teve destaque para o tratamento da doença.

Uma pesquisa com pacientes hospitalizados que testaram positivo para a doença, utilizou HCQ, sozinha ou associada a AZM, não observou melhora nos quadros clínicos dos indivíduos em 15 dias em relação ao tratamento padrão hospitalar (Cavalcanti, 2020).

Pacientes infectados com o SARS-CoV-2 apresentam a mesma característica clínica da pneumonia bacteriana atípica ou adquirida no hospital (Zhu et al., 2020). Pacientes com COVID-19, em que a infecção bacteriana não pode ser descartada, utilizaram azitromicina, devido a sua atividade imunomodulatória, o que aumenta a produção de IL-1 e outras citocinas (Jean; Hsueh, 2020). Porém, ainda há ausência de evidências de coinfecção bacteriana em pacientes com o vírus. Seu uso frequente pode estimular a resistência bacteriana, o que gera danos subsequentes. De acordo com Spinelli et al. (2020), foi relatado o aumento nas chances de desenvolver problemas cardiopáticos. Por isso, o uso deve ser com cautela e sob prescrição médica, uma vez que os estudos não possuem resultados conclusivos em humanos.

4. Considerações Finais

Com base nos dados desta revisão, nota-se que ainda é controverso o uso dos medicamentos CQ, HCQ, ivermectina e azitromicina para o tratamento ou profilaxia da COVID-19. Atualmente, nenhuma terapia medicamentosa é comprovada cientificamente de forma completa e individual.

A CQ e HCQ apesar dos estudos *in vitro* concluírem sua eficácia contra o SARS-CoV-2, os ensaios clínicos *in vivo* não possuem evidências suficientes dos efeitos positivos da HCQ contra o SARS-CoV-2. São necessários ensaios clínicos randomizados, com grande amostragem de pessoas e grupos recebendo placebo, para que se tenha conclusões eficaz sobre o uso dos medicamentos.

Os estudos *in vitro* da IVM demonstraram a eficácia do fármaco no combate ao coronavírus. Porém, a dose estipulada para combater o SARS-CoV-2 e obter resultados, é elevada em relação à dosagem utilizada usualmente em humanos, o que pode gerar graves efeitos adversos. Portanto, alguns autores afirmam que há necessidade de outros estudos para descobrir a efetividade da IVM no combate ao vírus

O antibiótico azitromicina foi indicado em casos de pacientes positivos. Porém, não há uma resposta clara sobre o mecanismo de ação do fármaco no tratamento da COVID-19. Além de que a associação da AZM com a HCQ pode gerar problemas cardiopáticos em seu uso irracional.

Sugere-se trabalhos futuros que contenham estudos clínicos randomizados mais robustos que busquem esclarecer melhor os mecanismos e ações desses fármacos em relação à COVID-19 no organismo humano. Para que sejam utilizados com segurança e sem prejuízos à saúde. Assim, não foi possível apresentar provas claras e sólidas para provar a eficácia do tratamento com estes medicamentos em seres humanos.

Referências

- Acevedo, K. C., Pinzón, C., Barrera, A., Padilla, E. L., & Gonzalez, N. Y. (2020). Eficácia e segurança de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com COVID-19. Resumo das evidências. *Rev. Colomb. Nefrol*, (7), 21-41.
- Borba, M., Val, F., Sampaio, V. S., Alexandre, M., Melo, G. C., Brito, M., Mourão, M., Brito-Sousa, J. D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M., Hajjar, L. A., Pinto, R. C., Balieiro, A., Pacheco, A., Santos, J., Jr, Naveca, F. G., Xavier, M. S., Siqueira, A. M., Schwarzbold, A., Croda, J., ... CloroCovid-19 Team (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 3(4), e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Caly, L., Druce, J D, Catton, M G, Jans, D A & Wagstaff, K M (2020). O medicamento aprovado pela FDA, ivermectina, inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. *Pesquisa antiviral* , 178 , 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Cavalcanti, A B, Zampieri, F G, Rosa, R G, Azevedo, L., Veiga, V C, Avezum, A., Damiani, LP, Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D., de Barros E Silva, P., Tramuja, L., Abreu-Silva, EO, Laranjeira, LN, Soares, AT, Echenique, LS, Pereira, AJ, Freitas, F., Gebara, O., ... Coligação Covid -19 Investigadores do Brasil I (2020). Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina na Covid-19 leve a moderada. *The New England Journal of Medicine* , 383 (21), 2041-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
- Correia, L., & Fukushima, A R. (2020). Potencial Atividade Antiviral da Azitromicina: Revisão sistemática. *Sanarmed*. V03 P 97-99. Sanarcon, 2020.
- Cox, M J, Loman, N., Bogaert, D., & O'Grady, J. (2020). Co-infecções: potencialmente letais e inexploradas na COVID-19. *A Lanceta. Micróbio* , 1 (1), e11. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4).
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y S, Singh, K P, Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D K, & Rodriguez-Morales, A J (2020). Doença de Coronavírus 2019-COVID-19. *Revisões de microbiologia clínica* , 33 (4), e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
- Faiq I G , Sabeeh Mashhadani , Hend M Sayaly , Basim Dhawi Dakhil , Marwan M. AlMashhadani , Adnan M Aljabory , Hassan M Abbas , Mohammed Ghanim , Jawad I Rasheed Eficácia da ivermectina como terapia complementar no gerenciamento de COVID-19 (ensaio piloto) medRxiv 2020.07.07.20145979; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
- Fantini, J., Chahinian, H., & Yahi, N. (2020). Efeito antiviral sinérgico de hidroxicloroquina e azitromicina em combinação contra SARS-CoV-2: o que revelam estudos de dinâmica molecular de interações vírus-hospedeiro. *Revista internacional de agentes antimicrobianos* , 56 (2), 106020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106020>
- Gautret, P., Lagier, J C, Parola, P., Hoang, V T, Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V E, Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, JM, Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico não randomizado aberto. *Revista internacional de agentes antimicrobianos* , 56 (1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 92(7), 719–725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Hussain, A H, Mohamed F. & Alajmi, M D. (2020). Tabish Rehman, Samira Amir, Impact of repurposed drugs on the symptomatic COVID-19 patients, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 14, Issue 1, 2021, Pages 24-38, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.11.009>.
- Jean, S. S., Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2020). Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(3), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>.
- Jean, S S, & Hsueh, P R (2020). Medicamentos antigos e reaproveitados para o tratamento do COVID-19. *Revisão de especialistas de terapia anti-infecciosa* , 18 (9), 843 847. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1771181>.
- Katzung, Bertram G, Trevor, & Anthony J.(2017). *Farmacologia Básica e Clínica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- Kramer, D. G., Cavalcanti Junior, G. B., & Pereira, N. de S. (2020). Hidroxicloroquina: uso potencial em coronavírus? *Revista Contexto & Saúde*, 20(38), 16–21. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2020.38.16-21>.
- Koche, J. C. (2011). *Fundamentos de metodologia científica*. Petrópolis: Vozes.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). A hidroxicloroquina, um derivado menos tóxico da cloroquina, é eficaz na inibição da infecção por SARS-CoV-2 in vitro. *Descoberta de células* , 6 , 16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.

- López-Medina, E., López, P., Hurtado, IC, Dávalos, DM, Ramirez, O., Martínez, E., Díazgranados, J A, Oñate, J M, Chavarriaga, H., Herrera, S., Parra, B., Libreros, G., Jaramillo, R., Avendaño, AC, Toro, D F, Torres, M., Lesmes, M C, Rios, CA, & Caicedo, I. (2021). Efeito da ivermectina no tempo de resolução dos sintomas entre adultos com COVID-19 leve: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*, 325 (14), 1426-1435. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>.
- Mercuro, N. J., Yen, C. F., Shim, D. J., Maher, T. R., McCoy, C. M., Zimetbaum, P. J., & Gold, H. S. (2020). Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(9), 1036–1041. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>.
- Mohan P, Sinha S, Uppal R. Papel da ivermectina na COVID-19: Wishful thinking ou otimismo científico. *J Mar Med Soc* 2020;22, Supl S1:27-31.
- Navarro, M., Camprubí, D., Requena-Méndez, A., Buonfrate, D., Giorli, G., Kamgno, J., Gardon, J., Boussinesq, M., Muñoz, J., & Krolewiecki, A. (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(4), 827–834. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>
- Nih. NTM-CBI. (2020). Pub Chem: Resumo Composto. Azitromicina. 2020a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447043>.
- Phelan, A L, Katz, R., & Gostin, L O (2020). O novo coronavírus originário de Wuhan, China: desafios para a governança global da saúde. *JAMA*, 323 (8), 709-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>.
- Pillay T. S. (2020). Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of clinical pathology*, 73(7), 366–369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>.
- Rajter, J. C., Sherman, M. S., Fatteh, N., Vogel, F., Sacks, J., & Rajter, J. (2020, October 12). Uso de ivermectina está associado a menor mortalidade em pacientes hospitalizados com doença de coronavírus 2019. *Chest Journal*, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>.
- Schmith, V D, Zhou, J J & Lohmer, L. (2020). A dose aprovada de ivermectina isolada não é a dose ideal para o tratamento do COVID-19. *Farmacologia clínica e terapêutica*, 108 (4), 762-765. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>.
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature reviews. Rheumatology*, 16(3), 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>.
- Sharun, K., Shyamkumar, T S, Aneesha, V A, Dhama, K., Pawde, AM & Pal, A. (2019). Aplicações terapêuticas atuais e modulações farmacocinéticas da ivermectina. *Veterinary world*, 12 (8), 1204-1211. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1204-1211>.
- Shereen, M A, Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). Infecção por COVID-19: Origem, transmissão e características dos coronavírus humanos. *Journal of advanced research*, 24, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- Spinelli, F. R., Ceccarelli, F., Di Franco, M., & Conti, F. (2020). To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(5), 666–667. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217367>.
- Tanni, Suzana E; Bacha, Hélio A; Naime, Alexandre; Bernardo, & Wanderley M. (2001). Uso de hidroxycloquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise. *JBP, [S. l.]*, p. 1-11, 15 jul. 2021.
- Vanzeler, M. et al. Utilização De Azitromicina Para O Tratamento Da Covid-19: Uma Visão Crítica. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. ed. 04, Vol. 09, pp. 05-21. 2021.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- Zhang, J., Ma, X., Yu, F., Liu, J., Zou, F., Pan, T., & Zhang, H. (2020). Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *BioRxiv*.
- Zhou, Fei.; Yu, Tring.; Du, Ronghui.; Fan, Guohui.; Lui, Ying.; & Xiang, Jie (2020). Curso clinic e fatores de risco para mortalidades de pacientes adultos internados com COVID-19 em Whuan, China: um estudo de coorte retrospectivo. *The Lancet*. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, & Song J (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:727-33.
- Zou, L., Dai, L., Zhang, X., Zhang, Z., & Zhang, Z. (2020). Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. *Archives of pharmacal research*, 43(8), 765–772. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01258-7>