



MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

MEDICINES CONSIDERED FOR COVID-19 TREATMENT DURING THE PANDEMIC PERIOD IN BRAZIL: A REVIEW

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19 DURANTE EL PERÍODO PANDÉMICO EN BRASIL: UNA REVISIÓN

Penelopy Rodrigues de Macedo¹, Ricardo Leite Vieira Filho², Isabela Cristina Cordeiro Farias³, João Victor Cordeiro Farias⁴

Submetido em: 23/06/2021

e26457

Aprovado em: 14/07/2021

RESUMO

A Covid-19 é causada pelo SARS-CoV-2, o qual é responsável pela pandemia declarada em março de 2020, levando mais de 500 mil mortes no Brasil até junho de 2021. Acredita-se que os casos mais graves estão relacionados com a tempestade de citocinas e o aumento da expressão gênica do receptor ACE2. O presente estudo objetiva trazer uma revisão nos tipos atuais de medicamentos utilizados no tratamento da Covid-19 no Brasil, destacando a importância de estudos terapêuticos mais aprofundados sobre a doença. A revisão bibliográfica qualitativa foi realizada entre junho de 2020 e junho de 2021, baseada em 32 artigos sobre o tema, encontrados nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, Scielo e Google Acadêmico. Pesquisas e estudos científicos permitiram o desenvolvimento de vacinas como ferramentas profiláticas contra a Covid-19. Entretanto, os fármacos utilizados para o tratamento são ainda incertos. Uma das primeiras drogas citadas na literatura para o tratamento foi a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ). Adicionalmente, azitromicina (AZI), nitazoxanida (NTZ) e metilprednisolona (MPDN) também são consideradas alternativas terapêuticas no Brasil. No caso de indivíduos já infectados, a vacina não é mais eficiente para tratamento. Portanto, é necessário identificar um tratamento eficiente contra a Covid-19, sendo necessárias pesquisas mais aprofundadas sobre os medicamentos utilizados para combater o SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19. Coronavírus. Tratamento. Medicamentos. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Covid-19 is caused by SARS-CoV-2, which is responsible for the pandemic state declared in March 2020, leading to more than 500 thousand deaths in Brazil until June 2021. It is believed the severe cases are related to cytokines storm and to ACE2 receptor gene expression increasement. The present study aims to bring a review on the current types of medicines used for Covid-19 treatment in Brazil, highlighting the importance of deeper therapeutical studies for the disease. The qualitative bibliographical review was performed between June 2020 and June 2021, based on 32 articles about the topic and found on the PUBMED, MEDLINE, Scielo e Google Scholar databases. Scientific research and studies enabled the vaccines development as a prophylactic tool against Covid-19. However, the medicines used for treatment are still unclear. One of the first drugs for new coronavirus treatment cited in the literature was the chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ). Moreover, azithromycin (AZI), nitazoxanide (NTZ) e methylprednisolone (MPDN) are also considered as therapeutic alternatives in Brazil. In the case of already infected individuals, the vaccine is not efficient for treatment anymore. Thus, it is necessary to identify an efficient treatment against Covid-19, being necessary deeper research about the medicines to combat SARS-CoV-2.

¹ Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA

² Universidade de Pernambuco - Recife

³ Universidade de Pernambuco - Recife

⁴ Universidade de Pernambuco - Recife



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

KEYWORDS: Covid-19. Coronavirus. Treatment. Medicines. SARS-CoV-2.

RESUMEN

La covid-19 es causada por el SARS-CoV-2, virus responsable de la pandemia anunciada en marzo de 2020, que mató a más de 500 mil personas en Brasil hasta junio de 2021. Los estudios indican que el escenario del enfermedad grave está relacionado con la tormenta de citocinas y el aumento de la expresión del gen receptor ACE2. El presente estudio tiene como objetivo proporcionar una revisión de los tipos actuales de medicamentos utilizados en el tratamiento contra Covid-19 en Brasil, destacando la importancia de nuevos estudios en acerca de alternativas terapéuticas de la enfermedad. La revisión bibliográfica cualitativa se llevó a cabo entre junio de 2020 y junio de 2021, basado en 32 artículos sobre el tema, encontrados en las bases de datos PUBMED, MEDLINE, Scielo y Google Académico. Las investigaciones y estudios científicos han permitido desarrollar vacunas como medida profiláctica contra Covid-19. Sin embargo, el uso de drogas para el tratamiento todavía es incierto. Uno de los primeros medicamentos citados en la literatura contra el nuevo coronavirus fue la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ). Otros fueron la azitromicina (AZI), la nitazoxanida (NTZ) y la metilprednisolona (MPDN), considerados alternativas en Brasil. En el caso de personas ya infectadas, la vacuna no es eficaz para el tratamiento. Por eso es necesario identificar un tratamiento eficaz contra la Covid-19, con investigaciones en profundidad sobre los medicamentos contra el SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19. Coronavirus. Tratamiento. Medicamentos. SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) é uma doença infecciosa, causada pelo vírus da síndrome respiratória severa aguda 2 (SARS-CoV-2), que se espalhou rapidamente pelo mundo, tendo sido considerada pandemia em 11 de março de 2020 (World Health Organization, 2020a). Existem mais de 180 milhões de casos confirmados, causando mais de 3 milhões óbitos mundialmente. No Brasil, o número de infectados confirmados superou a marca dos 18 milhões, com mais de 500 mil óbitos no país até Junho de 2021 (Ministério da Saúde, 2021; World Health Organization, 2021a). O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus, conhecidos por causarem síndromes respiratórias como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Seis tipos de coronavírus que afetam humanos haviam sido catalogados até a pandemia da Covid-19. Entretanto, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) considerou o SARS-CoV-2 um novo vírus, mais semelhante ao causador da SARS (Cascella, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples e assim como os outros coronavírus, é caracterizado pela presença da proteína *spike* (S) que confere um formato de coroa envolvendo o envelope viral, principal característica desta família (World Health Organization, 2020). A proteína S utiliza o receptor enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) como receptor-chave para a entrada do vírus nas células humanas. O receptor ACE2 parece ter mais afinidade com o SARS-CoV-2 do que com outros tipos de coronavírus e está presente em vários tecidos humanos, indicando que o vírus pode infectar outros tipos de tecidos além do pulmonar (Li, 2020). Li *et al.* observou diferenças entre a expressão gênica de acordo com o sexo e idade, indicando que a infecção pelo vírus se dá em todas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

as idades e ambos os sexos, a qual tem sua distribuição de forma heterogênea. O aumento na expressão gênica do ACE2 tem sido associado aos casos graves de Covid-19. Este aumento foi observado no tecido cardíaco e testicular, explicando a maior susceptibilidade de cardiopatas e homens ao desenvolvimento de casos graves (Li, 2020).

A transmissão do vírus ocorre por contato com gotículas de secreção de indivíduos infectados sintomáticos ou não, ou ainda, com objetos contaminados (World Health Organization, 2020). Acredita-se que 80% das transmissões são causadas por indivíduos assintomáticos (Casella et al., 2020). Para evitar o contágio e disseminação da infecção, foram adotadas algumas medidas como a utilização de máscaras, distanciamento social, etiqueta respiratória e higienização das mãos e objetos com água e sabão ou com álcool em gel a 70% (Center for Disease Control and Prevention, 2021a).

Os sintomas da Covid-19 aparecem entre o 2º e o 14º dia após a inoculação do vírus. Nos casos de leve a moderado, os sintomas podem ser confundíveis com viroses respiratórias comuns, podendo o indivíduo infectado apresentar cefaleia, odinofagia, anosmia, disgeusia, febre, tosse e astenia. Em casos mais graves, os sintomas mais comuns são: dispneia e insuficiência respiratória (Center for Disease Control and Prevention, 2021).

Acredita-se que o cenário grave da doença está relacionado à tempestade de citocinas, evento causado pela resposta imune exagerada contra o SARS-CoV-2, estimulando a produção de IL-2, IL-6, IL-7, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , proteína C reativa, ferritina e dímero-D, consequentemente aumentando o risco de morte (Huang et al., 2020; Siddiqi & R. Mehra, 2020). São classificadas no grupo de risco pessoas portadoras de doenças cardiovasculares, pulmonares, diabetes e obesidade. De acordo com o Centro de Controle de Doenças (2020), qualquer indivíduo infectado apresenta potencial risco de desenvolver a forma mais grave da doença, mas este é maior nas pessoas pertencentes aos grupos de risco.

O diagnóstico para Covid-19 tem sido determinado com a utilização de várias ferramentas, entretanto, seu diagnóstico determinante tem sido realizado mais precisamente por exames moleculares de RT-PCR e sorologia, dependendo do tempo de apresentação dos primeiros sintomas (Center for Disease Control and Prevention, 2019). O Ministério da Saúde no Brasil (MS) recomenda a realização do teste de RT-PCR até o 8º do surgimento de sintomas compatíveis, e os testes imunológicos, incluindo ELISA e os testes rápidos, após o 8º dia de sintomas. Entretanto, os sintomas são essenciais para o diagnóstico clínico, que é complementado com exames de imagem, e encaminhamento do paciente para análise molecular em caso de suspeita. Para a realização do teste RT-PCR SARS- CoV-2, são utilizadas secreções respiratórias coletadas da orofaringe e nasofaringe por *swab* como material biológico e posterior análise laboratorial para pesquisa do antígeno (Sírio libanês e MS, 2020).

Como estratégia de prevenção primária, vacinas de diversos mecanismos diferentes foram e continuam sendo desenvolvidas no mundo todo. Algumas dessas utilizam métodos mais tradicionais, como o vírus inativado e vírus atenuados vivos. Outras são mais recentes, como proteínas recombinantes e vacinas de vetor. E algumas nunca foram empregadas anteriormente em vacinas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE
PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

licenciadas, como vacinas de DNA e RNA (Krammer, 2020). Diversos países no mundo aprovaram algumas dessas vacinas. Os Estados Unidos aprovaram a vacina Covid-19 mRNA BNT162b2 (vacina Pfizer-BioNTech Covid-19) e a mRNA 1273 (Moderna Covid-19), elegíveis para uso a partir dos 16 e 18 anos, respectivamente (FDA, 2020b, 2020a). Outras vacinas estão sendo desenvolvidas e começam a ser aprovadas em outros países. No Brasil, a vacina Coronavac, a primeira vacina utilizada no Brasil desde Janeiro de 2021, disponibilizada pelo Instituto Butantan. A Butanvac é a vacina mais recente, dessa vez 100% produzida em território nacional, ainda em teste (Ministério da Saúde, 2021; Instituto Butantan, 2021).

Entretanto, nenhum medicamento específico foi desenvolvido para tratamento da Covid-19, visto que a infecção é causada por um novo tipo de vírus. Por isso, iniciou-se uma corrida global de pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos contra a Covid-19, sobretudo utilizando drogas já existentes (Chen et al., 2020). Um dos primeiros medicamentos citados na literatura contra o novo coronavírus foi a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ). Entretanto, a eficácia de ambos no tratamento contra a Covid-19 ainda não foi comprovada. Além da CQ e HCQ, são considerados azitromicina (AZI), nitazoxanida (NTZ) e metilprednisolona (MPDN) como alternativas no Brasil, mas que também continuam sob pesquisa (Ministério da Saúde, 2020). É necessário identificar um tratamento eficaz contra a Covid-19 e por isso, faz-se necessária a pesquisa de novos fármacos no combate ao SARS-CoV-2.

Porém, mesmo com a utilização da vacinação para controlar a doença e já contando com o imunizante para a campanha nacional, o estudo sobre um tratamento eficaz e seguro para os infectados é de extrema relevância. A vacinação é somente efetiva na prevenção da infecção, sendo necessário tratar os pacientes já infectados. Além disso, os ciclos de vacinação são por enquanto direcionados aos grupos prioritários, excluindo a população geral e dando oportunidade para o aumento do número de indivíduos infectados mesmo durante a campanha.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica qualitativa, realizada entre os meses de junho de 2020 e junho de 2021, constituída por 32 artigos selecionados por meio de buscas realizadas nos bancos de dados nacionais e internacionais, como: *National Library of Medicine* (PUBMED), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além da ferramenta do Google Acadêmico, bem como as recomendações e diretrizes estabelecidas pelo *National Institute of Health* (NHI), *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), *World Health Organization* (WHO), e os manuais do Ministério da Saúde, dissertações e teses gratuitos que encontram em formato completo, no período de 2015 a 2021 e contemplam as palavras-chaves utilizadas (Covid-19; Cloroquina, Hidroxicloroquina, Nitazoxanida, Azitromicina e Metilprednisolona).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO
 Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

A Tabela 1 apresenta, de forma resumida, os artigos que foram considerados no presente estudo para embasamento.

Tabela 1 – Produções científicas utilizadas no referente estudo, em ordem alfabética de acordo com os autores.

| Nº | Título | Autores | Ano de Publicação |
|-----------|---|---|--------------------------|
| 1 | Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Chapter One – Azithromycin. | Bakheit, A. H. H., Al-Hadiya, B. M. H., & Abd-Elgalil, A. A. | 2014 |
| 2 | Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. | Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., & Et al. | 2020 |
| 3 | US Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and testing persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). | Center for Disease Control and Prevention | 2019 |
| 4 | Prevention for COVID-19. | Center for Disease Control and Prevention | 2021 |
| 5 | Symptoms of Coronavirus. | Center for Disease Control and Prevention | 2021 |
| 6 | Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study | Chen, L et al. | 2020 |
| 7 | Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. | Damle, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J., & Corrigan, B. | 2020 |
| 8 | New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? | Devaux, C., Rolain, J., Colson, P., & Raoult, D. | 2020 |
| 9 | Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. | Eze, P., Mezue, K. N., Nduka, C. U., Obianyo, I., & Egbuche, O. | 2021 |
| 10 | Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). | Food and Drug Administration (FDA) | 2020 |



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE
 PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

| | | | |
|----|---|--|------|
| 11 | Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. | Food and Drug Administration (FDA) | 2020 |
| 12 | Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. | Gautret, P., et al | 2020 |
| 13 | Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. | Huang, Q., et al. | 2020 |
| 14 | Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. | Jean, S.-S., Lee, P.-I., & Hsueh, P.-R. | 2020 |
| 15 | SARS-CoV-2 vaccines in development. | Krammer, F. | 2020 |
| 16 | Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. | Li, M.-Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X.-S. | 2020 |
| 17 | COVID-19 e o Ministério da Saúde. | Ministério da Saúde (MS) | 2020 |
| 18 | Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. | Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A., & Scaglione, F. | 2020 |
| 19 | Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? | Rodrigues Menezes, C., Sanches, C., & Chequer, F. M. D. | 2020 |
| 20 | Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome With Glucosteroids. | Rong-chang, C., Xiao-ping, T., Shou-yong, T., Zhuo-yue, W., Ji-qian, F., & Nanshan, Z. | 2006 |
| 21 | Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. | Rossignol, J.-F. | 2016 |
| 22 | COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. | Siddiqi, H. K., & R. Mehra, M. | 2020 |
| 23 | Antiviral treatment of COVID-19. | Şimşek Yavuz, S., & Ünal, S. | 2020 |
| 24 | Manejo novo coronavirus. | Sírio libanês e MS. | 2020 |



| | | | |
|----|---|---------------------------------|------|
| 25 | Associação hidroxiquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. | Stein, C., et al. | 2020 |
| 26 | Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. | Wang, M., Cao, R., & Zhang, L. | 2020 |
| 27 | Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. | Wilberschied, L., et al. | 2020 |
| 28 | OMS, Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19). | World Health Organization (WHO) | 2020 |
| 29 | Q&A COVID-19 World Health Organization. | World Health Organization (WHO) | 2020 |
| 30 | Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. | World Health Organization (WHO) | 2020 |
| 31 | Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. | Wu, C., et al. | 2020 |
| 32 | An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. | Wu, R., et al. | 2020 |

Fonte: Autores (2021)

1. CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A CQ é um fármaco já utilizado e de fácil disponibilidade para o tratamento da malária, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. Também apresenta atividade antiviral no tratamento do HIV e do vírus da síndrome respiratória severa aguda 1 (SARS-CoV-1) em células *in vitro*. Sua forma menos tóxica é a HCQ, mais indicada para tratamentos de longa duração e podendo ser administrada em maiores doses (GAUTRET et al., 2020; STEIN et al., 2020).

Ambas são aminoquinolonas e recentemente ficaram mais conhecidas após alguns estudos terem apontado sua eficácia no tratamento contra a Covid-19, citadas inicialmente por Wang et al. (2020). Nesse estudo, foi observada a atuação da CQ tanto nos processos pré-infecção quanto pós-infecção em modelos de células *in vitro* (Wang, 2020). Além da função antiviral, a CQ também apresenta função imunomoduladora na diminuição das citocinas, contribuindo então para a redução da tempestade de citocinas, sobretudo em pacientes graves (DEVAUX, 2020).



Entretanto, Gautret et al. citou a HCQ como mais eficiente do que a CQ num estudo realizado com 20 pacientes tratados com 600mg de HCQ ao dia. Foi observado que 70% dos pacientes foram curados dentro de 6 dias de tratamento em comparação com o grupo controle, com 12,5% de curados (Eze, 2021). Além disso, assim como a CQ, a HCQ também demonstrou ter um papel no controle da tempestade de citocinas e superioridade ao inibir o SARS-CoV-2 mais rápido que a CQ em testes *in vitro* (JEAN, 2020).

No entanto, a HCQ apresenta toxicidade a depender da dosagem e uso prolongado, uma vez que possui efeito cumulativo. Pode também desencadear aumento das enzimas hepáticas e, portanto, é recomendado o acompanhamento dos níveis de bilirrubina para analisar o dano hepático. Além disso, também apresenta cardiotoxicidade, aumento do risco de hemólise e atua na supressão da medula óssea. Por isso, a HCQ é contraindicada para pacientes obesos, renais ou hepáticos devido à sua toxicidade (RODRIGUES MENEZES, 2020).

2. AZITROMICINA

A AZI é um antibiótico macrolídeo também amplamente utilizado para tratamento de infecções, sendo um antibiótico de amplo espectro. Nas bactérias, atua ligando-se à subunidade 50s impedindo a tradução do RNA mensageiro bacteriano. Estudos *in vitro* sugerem também uma atividade antiviral contra os vírus causadores da Zika e Ebola (BAKHEIT, 2014).

Os macrolídeos apresentam função anti-inflamatória e imunomoduladora, tanto durante a fase aguda quanto na fase crônica da doença. A AZI consegue regular a produção das citocinas pró-inflamatórias, apoptose e o estresse oxidativo (PANI, 2020). AZI é uma base fraca e tende a acumular-se nas vesículas endossomais intracelulares. O pH é modificado, o que dificulta a endocitose. Uma vez que a maturação dos endossomos depende da acidez, a entrada dos vírus nas células é bloqueada com o aumento do pH intracelular. A acidificação foi também notada como parte do mecanismo da CQ e HCQ, mas mais severa quando administrada a AZI. A ação antiviral de AZI também parece estar relacionada com a resposta mediada por interferon IFN, o que levava à diminuição da replicação viral. Além disso, AZI demonstra-se muito eficiente nas infecções respiratórias devido à sua facilidade de penetração no tecido pulmonar. O medicamento é direcionado diretamente para o epitélio dos brônquios, reduzindo a produção de muco e mantendo a função do órgão (DAMLE, 2020).

Gautret et al., notaram que 100% dos pacientes tratados com HCQ e AZI foram curados em 6 dias de tratamento, comparando-se com o grupo tratado apenas com HCQ com 57,1% de curados (Gautret et al., 2020). Num estudo com 1438 pacientes, Rosenberg et al comparou a taxa de mortalidade entre os pacientes hospitalizados que receberam HCQ + AZI e somente HCQ, e não foram observadas diferenças significativas, sugerindo que a combinação de HCQ + AZI não seja tão eficaz. (WILBERSCHIED et al., 2020).

No Brasil, o MS recomenda a utilização de CQ e HCQ de acordo com o estado sintomatológico do paciente. Entretanto, é recomendada a combinação de CQ + AZI ou HCQ + AZI em casos leves ou



moderados na mesma dose. Para os casos graves, é recomendada administração de HCQ + AZI (TABELA). A recomendação da dose administrada é de 500mg de CQ de 12h em 12h horas + 500mg de AZI uma vez no dia no primeiro dia e entre o segundo e quinto dia, 500mg de CQ a cada 24 horas + 500mg de AZI uma vez no dia ou 400mg de HCQ de 12h em 12h horas + 500mg de AZI uma vez no dia no primeiro dia e entre o segundo e quinto dia, 400mg de HCQ a cada 24 horas + 500mg de AZI uma vez no dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

3. NITAZOXANIDA

A NTZ, comercialmente conhecida como Anita, é um medicamento antiprotozoário de amplo espectro com venda controlada no Brasil. Este fármaco tem demonstrado efeitos na replicação do HCV SARS-CoV-2 e MERS-CoV em testes *in vitro*. Também apresenta atividade antiviral sob os vírus influenza, parainfluenza, RVS (do inglês *respiratory syncytial virus*), rotavirus e outros coronavírus. No caso dos vírus Influenza, observou-se que NTZ inibe a replicação dos subtipos A e B, sobretudo H1N1, H3N2, H3N2v, H3N8, H5N9, H7N1 (ROSSIGNOL, 2016).

Nos estudos com cultura de células infectadas por HCV, Rossignol et al. cita a atividade de NTZ devido à ativação da proteína quinase (PKR) nas células infectadas por vírus de RNA de fita dupla. A ativação da PKR tem grande função na imunidade inata do hospedeiro e na fosforilação de genes responsáveis no bloqueio da replicação viral (ROSSIGNOL, 2016).

Acredita-se que a atividade antiviral de NTZ é devida principalmente às interferências no hospedeiro. O medicamento atua nas vias do IFN e de replicação do vírus, estimulando o aumento da sensibilidade para detecção de moléculas de RNA virais citoplasmáticas. Assim, a NTZ atua mais diretamente nos mecanismos de defesa do hospedeiro, do que no próprio ciclo viral (Şimşek Yavuz & Ünal, 2020). Esses estudos têm encorajado a utilização do medicamento no tratamento contra a infecção do SARS-CoV-2 para inibição da atividade viral.

4. METILPREDNISOLONA

A MPDN é um medicamento corticoesteróide já conhecido e de fácil disponibilidade. Esse medicamento é indicado para o tratamento de distúrbios endócrinos, hematológicos, reumáticos, doenças do colágeno e dermatológicas, estados alérgicos e edematosos, doenças oftálmicas, gastrintestinais e respiratórias, doenças neoplásicas, além de outros (PFIZER, 2007). Potencialmente utilizado como anti-inflamatório e anti-fibrótico, funciona como regulador da produção de citocinas. Utilizada em diversos tratamentos, a MPDN demonstrou-se eficaz em alguns estudos sobre outras doenças respiratórias (SIDDIQI & MEHRA, 2020). Chen et al. realizou um estudo com 401 pacientes infectados por SARS e observaram que doses baixas de MPDN reduzem a mortalidade e o tempo de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE
PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

internamento dos pacientes graves (RONG-CHANG et al., 2006). Em outro estudo, realizado por Wu et al com 201 pacientes acometidos pela Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), também foi observada a redução na taxa de mortalidade (C. WU et al., 2020).

A MPDN tem sido utilizada no tratamento para Covid-19 em doses baixas para prevenir a tempestade de citocinas e conseqüentemente, retardar a inflamação sistêmica que é característica dos casos graves da doença (Wu et al., 2020). Num estudo realizado por Siddqi et al., recomenda-se a administração da MPDN na fase 3 da Covid-19, onde os autores descrevem como o quadro mais grave da doença, pois há necessidade de ventilação mecânica e a inflamação extrapulmonar sistêmica é característica. Porém, os autores também recomendam a utilização da MPDN mesmo na fase 2 da doença, caso seja necessária a ventilação mecânica (Siddiqi & Mehra, 2020). Entretanto, é importante notar que há interação medicamentosa da MPDN com antibióticos macrolídeos, destacando a atenção para pacientes com covid-19 que estão sob o tratamento com os combinados de AZI (Pfizer, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As campanhas de vacinação no Brasil tendem a ser bastante eficientes em todo território nacional, entretanto, ainda há problemas na atualização do cartão de vacinação. A vacinação corresponde a uma medida profilática contra a doença, porém boa parte da população pode demorar a receber a dose, já que há divisão por grupos prioritários, aumentando então o risco para população não prioritária de contrair o vírus.

Apesar de já termos opções de vacinas sendo aplicadas no Brasil e no mundo, o desenvolvimento de tratamentos para os pacientes que por ventura foram infectados, faz-se necessário, visto que alternativas terapêuticas eficazes no tratamento dos indivíduos que não receberam a vacina ou que já estão infectados, preveniriam assim o aumento do número de óbitos pela Covid-19. As principais combinações de medicamentos utilizadas no tratamento contra o vírus foram ilustradas no presente estudo como alternativas atuais. Contudo, este levantamento pode ser utilizado futuramente para melhorias nesse tratamento, em relação ao custo benefício, efeitos colaterais, farmacocinética e interações com outros medicamentos. Trazer uma revisão sobre os tipos atuais de medicamentos utilizados no tratamento da Covid-19, no Brasil, é crucial para fortalecer a busca de alternativas terapêuticas.

A vacinação utilizada em paralelo com um protocolo de tratamento bem estabelecido é uma estratégia ainda mais eficaz no combate ao SARS-CoV-2, uma vez que haveria alternativas tanto preventivas, quanto terapêuticas. Contudo, estudos mais aprofundados são fundamentais para validação de novos tratamentos mais eficientes e eficazes, ao mesmo tempo, menos tóxicos, apresentando menos risco para o paciente e mais chances de cura.



REFERÊNCIAS

BAKHEIT, A. H. H.; AL-HADIYA, B. M. H.; ABD-ELGALIL, A. A. Chapter One - Azithromycin. *In.*: H. G. B. T. P. of D. S. **Brittain Excipients and Related Methodology**, v. 39, p. 1-40, 2014.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A. et al. **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus**. StatPearls Publishing. 2014. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Evaluating and testing persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. USA: US Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/>

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Prevention for COVID-19**. USA: US Centers for Disease Control and Prevention, 2021a. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Symptoms of Coronavirus**. USA: US Centers for Disease Control and Prevention, 2021b. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

CHEN, L.; ZHANG, Z.-Y.; FU, J.-G.; FENG, Z.-P.; ZHANG, S.-Z.; HAN, Q.-Y.; YIN, Z.-Y. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. **MedRxiv**, 2020.

DAMLE, B.; VOURVAHIS, M.; WANG, E.; LEANEY, J.; CORRIGAN, B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108, n. 2, p. 201–211, 2020.

DEVAUX, C.; ROLAIN, J.; COLSON, P.; RAOULT, D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? **Int J Antimicrob Agents**, v. 55, n. 5, 2020.

EZE, P.; MEZUE, K. N.; NDUKA, C. U.; OBIANYO, I.; EGBUCHE, O. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 1, p. 93–107, 2021.

FDA. **Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**: Factsheet for healthcare providers administering vaccine. [S. l.]: FDA, 2020a. Retrieved from https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

FDA. (2020b). **Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus**: Fact sheet for healthcare providers administering vaccine. [S. l.]: FDA, 2020b. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/144413/download>

GAUTRET, P.; LAGIER, J.-C.; PAROLA, P.; HOANG, V. T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; RAOULT, D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, 2020.

HUANG, Q.; WU, X.; ZHENG, X.; LUO, S.; XU, S.; WENG, J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. **Pharmacological Research**, v. 159, 2020.

JEAN, S. S.; LEE, P. I.; HSUEH, P. R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 436–443, 2020.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, p. 516–527, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE
 PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

LI, M. Y.; LI, L.; ZHANG, Y.; WANG, X. S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **COVID-19 e o Ministério da Saúde**. Brasília: Ministerio da Saúde, 2020. Retrieved from <https://covid.saude.gov.br/>

PANI, A.; LAURIOLA, M.; ROMANDINI, A.; SCAGLIONE, F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, 2020.

RODRIGUES MENEZES, C.; SANCHES, C.; CHEQUER, F. M. D. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? **J. Health Biol Sci**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2020.

RONG-CHANG, C.; XIAO-PING, T.; SHOU-YONG, T.; ZHUO-YUE, W.; JI-QIAN, F.; NANSHAN, Z. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome With Glucocorticoids. **Chest Journal**, v. 129, n. 6, 1441–1452, 2006.

ROSSIGNOL, J. F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, n. 3, p. 227–230, 2016.

SIDDIQI, H. K. R.; MEHRA, M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405–407, 2020.

ŞİMŞEK YAVUZ, S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of COVID-19. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, SI-1, p. 611–619, 2020.

SÍRIO LIBANÊS E MS. **Manejo novo coronavirus**. São Paulo: Sirio Libanes, 2020. Retrieved from <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>

STEIN, C.; FALAVIGNA, M.; PAGANO, C.; GRÄF, D.; MATUOKA, J.; OLIVEIRA, J. H.; COLPANI, V. **Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19: Revisão sistemática rápida**. Brasil: OxfordBrazil, 2020 Retrieved from <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Res**, v. 30, p. 269–271, 2020.

WILBERSCHIED, L. A.; KUMAR, J.; TESORIERO, J.; WEINBERG, P.; KIRKWOOD, J.; MUSE, A.; UCKER, H. A. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. **JAMA : The Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 24, p. 2493–2502, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **OMS, Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)**. [S. l.]: OMS, 2020^a. Retrieved from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwuJz3BRDTARIsAMg-HxUXfjxp062i3aKoktqL8Znhie_3RuPie2zUYc5Ws6jIGF-m79nYQwaAqOVEALw_wcB

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Q&A COVID-19 World Health Organization**. [S. l.]: OMS, 2020^b. Retrieved from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions**. [S. l.]: OMS, 2020^c. Retrieved from <https://www.who.int/news->
RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 DURANTE O PERÍODO DE
PANDEMIA NO BRASIL: UMA REVISÃO

Penelopy Rodrigues de Macedo, Ricardo Leite Vieira Filho, Isabela Cristina Cordeiro Farias, João Victor Cordeiro Farias

room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions

WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y.; XIA, J.; ZHOU, X.; XU, S.; SONG, Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, 934–943, 2020.

WU, R.; WANG, L.; KUO, H. C. D.; SHANNAR, A.; PETER, R.; CHOU, P. J.; KONG, A. N. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. **Current Pharmacology Reports**, v. 6, n. 3, p. 56–70, 2020.