

AVALIAÇÃO BIBLIOGRÁFICA DO NOVO CORONAVÍRUS - COVID19 E A TOXICIDADE DOS TRATAMENTOS COM OS FÁRMACOS: HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, AZITROMICINA E IVERMECTINA

Lea Isis Martins Gomes¹ & André Costa Ferreira ^{1,2}.

1. Pós-Graduação da Universidade Estácio de Sá – Salvador
2. Universidade Iguaçu – UNIG – RJ

Autor Correspondente:

E-mail: andre.bio2009@gmail.com

RESUMO

Coronavírus é um vírus *zoonótico*, um RNA vírus da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, que ao longo da história já foi identificado em duas oportunidades. Uma em 2002, na China denominada de SARS (do Inglês para Síndrome Respiratória Aguda Grave) e outra em 2012 na Arábia Saudita. Em dezembro de 2019, surgiu novamente com origem na China, denominado COVID-19, causando um surto de doença respiratória, com uma alta taxa de transmissibilidade e óbitos. A doença se espalhou por todo o mundo com um altíssimo índice de contaminação e mortalidade, levando inclusive a Organização Mundial de Saúde (OMS) a decretar estado de Pandemia em março de 2020. Governantes de diversos países e a comunidade científica, têm focado sua energia e recursos em busca de uma resposta para a pandemia, vislumbrando não apenas o desenvolvimento de vacinas, como também estabelecer tratamentos eficientes e seguros para a COVID-19. Porém até esse momento, não há tratamento farmacêutico eficaz ou medicamentos aprovados pelas autoridades médicas e sanitárias seja no Brasil ou em outro país. O objetivo desta revisão foi exatamente ilustrar estes contestados tratamentos e a sua toxicidade em pacientes, utilizando a metodologia dialética, por se tratar de um objeto de estudo em fase inicial.

Palavras-chave: *Coronavírus, transmissibilidade, medicamento, tratamento, toxicidade.*

ABSTRACT

Coronavirus is a zoonotic virus, an RNA virus of the order Nidovirales, of the Coronaviridae family, which throughout history has been identified on two occasions. One in 2002, in China called SARS (from English for Severe Acute Respiratory Syndrome) and another in 2012 in Saudi Arabia. In December 2019, it originated again in China, called COVID-19, causing an outbreak of respiratory disease, with a high rate of transmissibility and deaths. The disease has spread throughout the world with a very high rate of contamination and mortality, even leading the World Health Organization (WHO) to a state decree of Pandemic in March 2020. Governments of several countries and the scientific community, have focused on their energy and energy resources in search of an answer to a pandemic, envisioning not only the development of vaccines, but also producing efficiency and insurance for a COVID-19. However, until that moment, there is no effective pharmaceutical treatment or medication taken by the medical and health authorities, either in Brazil or in another country. The purpose of this review was to precisely illustrate these contested treatments and their toxicity in patients, using a dialectical methodology, as it is an object of study at an early stage.

Keywords: *Coronavirus, transmissibility, medication, treatment, toxicity.*

1. INTRODUÇÃO

O Coronavírus é pertencente à família *Coronaviridae* e possui características morfológicas estruturais de partículas grandes, *pleomórficas*, envelopadas, com arranjo típico de espículas projetando-se de suas superfícies. Tais projeções têm aspecto de uma coroa solar, que caracteriza a nomenclatura do vírus “*corona*”. O novo Coronavírus (2019-nCoV) é um vírus identificado como a causa de um surto de doença respiratória detectado pela primeira vez em Wuhan, China em 2019 e atualmente é responsável pela doença de COVID19 que tornou-se pandemia e assola o mundo inteiro. Este vírus pode causar desde resfriados comuns a doenças mais graves como a Síndrome Aguda Respiratória Severa (SARS). O surto de Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS - COV- 2). O COVID19 pode apresentar diferentes manifestações clínicas, desde a doença com sintomas leves a insuficiência respiratória grave. (JUNIOR, 2020.)

Por se tratar de uma emergência de saúde pública de interesse internacional e levando-se em consideração que até esse momento, não há tratamento farmacêutico eficaz e conhecido,

o objetivo desta revisão sistemática foi resumir as evidências sobre os métodos de diagnósticos mais utilizados, a etiologia da doença, e principalmente os tratamentos dos sintomas a base de Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina e Ivermectina, com ênfase nos efeitos colaterais, mediante resultados obtidos em pesquisas de laboratórios e uso em pacientes contaminados, buscando entender a toxicidade destes medicamentos, uma vez que ainda estão em processo de validação pela comunidade científica, e no entanto estão sendo prescritos e utilizados pelas equipes médicas em vários lugares do país, gerando um enorme conflito tanto do ponto de vista clínico, como também ético e moral, despertando divergentes opiniões em toda a sociedade, chegando inclusive a esfera política.

Importa salientar também que existe uma obstinada busca da comunidade científica internacional pela cura ou vacina que possa prevenir o acometimento desta enfermidade. Entretanto esta inquietação e urgência, tem provocado decisões precipitadas que não condiz com os procedimentos cognitivos da pesquisa científica, desencadeando em alguns desses tratamentos falhas graves levando inclusive a óbitos em virtude de erros na administração, na dosagem ou no período correto de início do tratamento.

Com o aparecimento da toxicidade identificada no tratamento da COVID-19, inúmeros pesquisadores começaram a desenvolver esforços para diagnosticar os fatores de risco destes fármacos, fato este que motiva a realização desta pesquisa bibliográfica. A toxicidade indica a quão nociva é uma substância quando penetra no organismo, por ingestão, inalação, ou absorção cutânea, consiste também na capacidade de uma substância química produzir um efeito nocivo quando interage com um organismo vivo. Partindo deste pressuposto, a presente pesquisa buscou aprofundar as discussões, através dos artigos recentes, acerca da: **Cloroquina** - uma droga imunomoduladora tradicionalmente usada para tratar a malária, é eficaz na redução da replicação viral em outras infecções, incluindo o coronavírus associado à SARS (CoV) e o MERS-CoV, um medicamento já utilizado em todo o mundo há mais de 70 anos e que faz parte da lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS); **Hidroxicloroquina** – considerada um pouco mais segura, com menos efeitos colaterais, e por isso é foco de mais estudos. O medicamento é de uso controlado que tem efeito imunomodulador, fornecendo um aumento da resposta imune contra determinados microrganismos, e por isso é usada para tratar doenças autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide, e até malária. No

combate à covid-19, o papel da hidroxicloroquina seria controlar a infecção impedindo que o vírus se reproduza, porém, enquanto alguns testes indicam melhora dos pacientes, outros apontam que a droga não fez diferença no tratamento; **Azitromicina** - um antibiótico com efeito antibacteriano, comumente usados para combater doenças do trato respiratório, como a bronquite, pneumonia, sinusite, faringite, IST, entre outros quadros. Em testes para o combate à Covid-19, a droga é usada combinada com a cloroquina/hidroxicloroquina. A esperança, ainda sem comprovação, é que o combo reduza a carga viral da doença, especialmente em pacientes com pneumonia, doença pulmonar, doença respiratória aguda (desde que relacionadas ao vírus Sars-CoV-2), e até previna quadros graves; a **Revectina/Ivermectina** é um medicamento que atua contra várias espécies de parasitas e vermes. Sua ação se dá por meio da paralisação da musculatura de vermes e parasitas, ocasionando suas mortes e eliminando-os do seu corpo. Um estudo recente informou que a ivermectina foi usada com êxito, in vitro, para o tratamento do vírus SARS-CoV-2 em células infectadas experimentalmente, no entanto não há comprovação de eficácia em seres humanos.

Finalmente, neste momento em que a pesquisa científica está em total evidência em todo o mundo, ratificando o seu papel de fundamental importância na vida humana. O presente trabalho propõe contribuir com as discussões, despertando uma análise crítica acerca do uso dos fármacos não aprovados contra a Covid-19 em relação as reações adversas nos pacientes contaminados.

2. METODOLOGIA

Referente as metodologias de trabalho para esta pesquisa podemos destacar a revisão de literatura, que de acordo com a definição de Cauchick Miguel (2007), permite identificar, conhecer e acompanhar o desenvolvimento de determinado campo do conhecimento, levantando perspectivas e sugestões para futuros trabalhos. E a metodologia dialética atuando concomitantemente, para um melhor aproveitamento e desenvolvimento do estudo, uma vez que o objeto de pesquisa está em sua fase preliminar e a finalidade era conquistar maior familiaridade com o problema estabelecido, onde ainda não há tantos

dados e informações disponíveis. No entanto, percebe-se que tal problemática tem sido alvo de relevantes pesquisas atuais e certamente pesquisas científicas de longo prazo.

A dialética é a arte de dialogar, ou seja, de argumentar e contra argumentar em relação a assuntos que não podem ser demonstrados. A dialética, portanto, restringia-se, nesse caso, à emissão de opiniões, “[...] que poderiam ser consideradas racionais desde que fundamentadas em uma argumentação consistente” (MEZZAROBÀ; MONTEIRO, 2003, p. 71).

É por estar em uma fase tão inicial e não existirem tantas informações conclusivas e disponíveis sobre a COVID-19 e a toxicidade de alguns medicamentos, a investigação exigiu um esforço maior. Foram utilizadas como base de dados, a seleção de artigos mediante pesquisa em bancos de dados tais como: Medline; Pubmed; Cielo e Print. Onde utilizou-se as palavras isoladas: COVID19; Coronavírus; Toxicidade e busca combinada de duas ou três palavras: Toxicidade Corona Vírus; Fármacos COVID19; Toxicidade Fármacos Corona Vírus.

Por se tratar de um tema ainda em discussão e com várias pesquisas em andamento. A base de dados possui um número reduzido de artigos, para embasamento deste trabalho.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 – Entendendo a Evolução do Coronavírus

Os coronavírus constituem-se em uma família de vírus causadores de doenças respiratórias em homens e animais. Eles estão entre os agentes que causam o resfriado comum em seres humanos. Alguns desses agentes têm a capacidade de mudar de hospedeiro, passando dos animais para os humanos. Quando tal evento acontece, geralmente os casos resultantes são investidos de significativa gravidade, com letalidade importante. (GARCIA, 2020)

Em novembro de 2002, na província de Guangdong, na China, um coronavírus oriundo de um pequeno mamífero carnívoro local, conhecido como civeta, começou a ser transmitido entre seres humanos em uma fazenda local. A doença logo denominada de SARS (do Inglês para Síndrome Respiratória Aguda Grave) foi transmitida no hospital regional

entre pacientes e profissionais de saúde. Uma das pessoas atendidas em tal hospital viajou para Hong Kong, hospedando-se em um hotel da cidade. Ali, transmitiu o vírus para outros hóspedes que, por sua vez o carregaram para os seus respectivos países. O resultado foi uma epidemia internacional, que atingiu 29 países e acometeu 8.096 pessoas, das quais 774 morreram. Os graves sintomas respiratórios demandavam, muitas vezes, cuidados de terapia intensiva, situação em que todo o que podia ser feito era dar suporte de vida aos indivíduos até que seus organismos debelassem a doença, posto que não há tratamento específico para esta família de vírus. A situação só não foi pior porque a taxa de ataque secundária da doença era baixa, ou seja, a transmissão perdia a força a partir da segunda passagem do vírus. Em outras palavras, um indivíduo que adquiria a doença de um primeiro caso transmitia para outra pessoa, mas, a partir desta outra pessoa, a transmissão se tornava menos provável. Os últimos casos registrados dessa epidemia, foram notificados até o início de 2004. Em setembro de 2012, infecções respiratórias por um novo coronavírus começaram a ser notificadas na Arábia Saudita. Diferentemente da situação de 2002, esse novo vírus tinha uma transmissibilidade muito difícil entre pessoas. A origem das infecções estava relacionada ao contato com o leite e excreções de dromedários, um tipo de camelo. Esta nova condição infecciosa ficou restrita ao Oriente Médio. Até novembro de 2018, em 27 países foram diagnosticados casos desta enfermidade, sendo 80% nesta região. (JUNIOR, 2020).

Em dezembro de 2019, mais uma vez, surge uma doença por coronavírus, novamente com origem na China, num mercado de animais vivos e seus produtos, localizado na província de Hubei, cidade de Wuhan, denominado COVID-19. (LIMA, 2020).

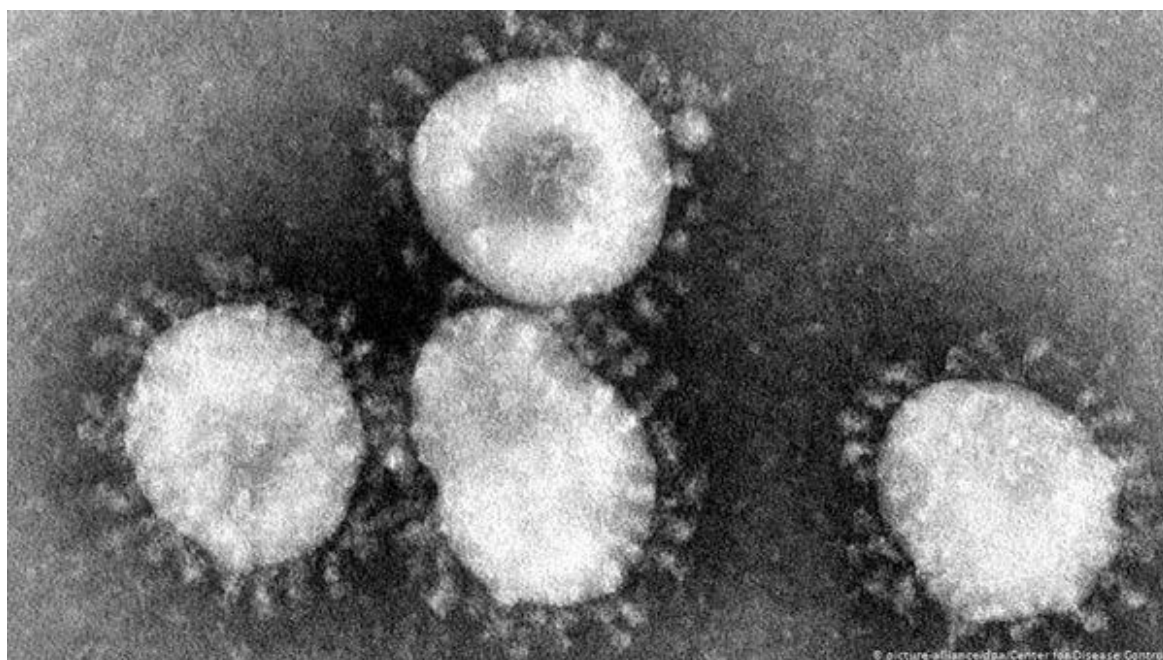
3.2 – Características gerais do novo Corona vírus (2019-ncov)

Por se tratar de um Ácido Ribonucleico – RNA, o *coronavirus* é um vírus da ordem *Nidovirales* da família *Coronaviridae*. Os vírus da SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV são da subfamília *Betacoronavirus* que infectam somente mamíferos; são altamente patogênicos e responsáveis por causar síndrome respiratória e gastrointestinal. Além desses três, há outros quatro tipos de coronavírus que podem induzir doença no trato respiratório superior e,

eventualmente inferior, em pacientes imunodeprimidos, bem como afetar especialmente crianças, pacientes com comorbidades, jovens e idosos. (BRASIL, 2020)

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com COVID-19 podem ser assintomáticos ou *oligossintomáticos* (poucos sintomas), e aproximadamente 20% dos casos detectados requer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, dos quais aproximadamente 5% podem necessitar de suporte ventilatório. O vírus possui características morfológicas estruturais de partículas grandes, *pleomórficas*, envelopadas, com arranjo típico de espículas projetando-se de suas superfícies. Tais projeções têm aspecto de uma coroa solar, que caracteriza a nomenclatura do vírus “corona”.

Figura 1 – Amostra laboratorial do Coronavírus identificado 1º na China.



Fonte: CDC (Center for Disease Control and Prevention).

3.3– Manifestações clínicas

O espectro clínico da infecção por coronavírus é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia severa. No entanto, neste novo coronavírus não está estabelecido completamente o espectro, necessitando de mais investigações e tempo para caracterização da doença. Segundo os dados mais atuais, os sinais e sintomas clínicos referidos são principalmente respiratórios. O paciente pode apresentar febre, tosse e dificuldade para respirar.

Na admissão hospitalar, a febre e a tosse aparecem em mais de 80% dos pacientes, enquanto a dificuldade para respirar aparece em cerca de 30%. Nos casos mais graves podem ocorrer infecção do trato respiratório inferior e quadros de *pneumonia*, síndrome respiratória aguda grave, insuficiência renal e até mesmo óbito. *Linfopenia*, dor muscular, mal-estar, *rinorréia*, confusão, dor de garganta, dor no peito, aumento das secreções respiratórias, náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer em pacientes com quadros de pneumonia.

3.4 – Diagnósticos

3.4.1 - O Diagnóstico Clínico

É realizado pelo médico atendente, que deve avaliar a possibilidade da doença, principalmente, em pacientes com a associação dos seguintes sinais e sintomas: febre, que pode estar presente no momento do exame clínico ou referida pelo paciente (sensação febril) de ocorrência recente. Sintomas do trato respiratório (por exemplo, *tosse*, *dispneia*, *coriza*, *dor de garganta*).

Outros sintomas consistentes incluindo, *mialgias*, *distúrbios gastrointestinais* (*diarreia/náuseas/vômitos*), perda ou diminuição do olfato (*anosmia*) ou perda ou diminuição do paladar (*ageusia*).

Em crianças, além dos itens anteriores, considera-se também a obstrução nasal, a desidratação e a falta de apetite (*inapetência*), na ausência de outro diagnóstico específico.

Em idosos, deve-se considerar também, critérios específicos de agravamento como: síncope (desmaio ou perda temporária de consciência), confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e falta de apetite (*inapetência*).

O diagnóstico, também deve ser considerado em pacientes com doença grave do trato respiratório inferior sem causa clara, como é o caso de pacientes que se apresentem em Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Nesta síndrome o indivíduo apresenta-se em

franca dispneia/desconforto respiratório/dificuldade para respirar com saturação de oxigênio (O₂) menor do que 95% em ar ambiente ou queixa de pressão persistente no tórax.

3.4.2 - O Diagnóstico Clínico-Epidemiológico

É realizado pelo médico atendente no qual considera-se os casos de paciente com a associação dos sinais e sintomas supracitados ou SRAG. Mais o histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 14 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

3.4.3 - Diagnóstico Clínico-Imagem

Estudos recentes sugerem que a Tomografia Computadorizada - TC de tórax tem maior sensibilidade, porém, baixa especificidade, em comparação com a RT-PCR para o diagnóstico das infecções pela COVID-19, mas a confirmação diagnóstica com o teste viral é necessária para o diagnóstico etiológico, mesmo com os achados radiológicos típicos. O emprego da TC para a avaliação de pacientes suspeitos de infecção pelo novo *coronavírus* tem aumentando bastante. Recentemente foi publicado na revista científica Radiologia Brasileira, do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), uma pesquisa com 91 pacientes de um centro de câncer com sintomas suspeitos de Covid-19. Todos eles realizaram uma tomografia computadorizada (TC) do tórax e o exame laboratorial RT-PCR no mesmo dia e foi, então, avaliada a acurácia da TC para esse diagnóstico. Por meio de diferentes critérios dicotômicos de interpretação da TC, foram observadas taxas de sensibilidade e especificidade da ordem de 90% e 85% para o diagnóstico de Covid-19, respectivamente. Diante disso, o estudo sugere que a tomografia pode ser integrada como um teste de triagem nos hospitais com sobrecarga de pacientes e recursos limitados durante a pandemia, para auxiliar na otimização de testes de PCR, leitos de isolamento e unidades de terapia intensiva.

3.4.4 - Diagnóstico Laboratorial

O profissional de saúde poderá solicitar os seguintes exames laboratoriais, sendo estes o de biologia molecular, (RT-PCR em tempo real) que diagnostica tanto a COVID-19, a Influenza ou a presença de Vírus Sincicial Respiratório (VSR) normalmente até o oitavo dia de início de sintomas. O Imunológico, que detecta, ou não, a presença de anticorpos em amostras coletadas a partir do oitavo dia de início dos sintomas. Sendo eles: Ensaio *imunoenzimático* (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA); *Imunocromatografia* (teste rápido) para detecção de anticorpos; *Imunoensaio* por Eletroquimioluminescência (ECLIA)..

3.4.5 - Diagnóstico Laboratorial em Indivíduo Assintomático

Realizado em pessoa sem sintomas, que realizou o exame de Biologia Molecular com resultado DETECTÁVEL para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-PCR em tempo real.

Exame de Imunológico com resultado REAGENTE para *IgM* e/ou *IgA* realizado pelos seguintes métodos: Ensaio *imunoenzimático* (ELISA) e *Imunocromatografia* (teste rápido) para detecção de anticorpos.

3.5 – Prevenção e Tratamento para os sintomas da COVID-19

3.5.1 – Tratamento com Hidroxicloroquina e Cloroquina

No contexto da atual pandemia decorrente do novo *Coronavírus*, ambos em estudo para o combate da covid-19, a hidroxicloroquina e a cloroquina são remédios de formulações diferentes, mas que levam a cloroquina como base. Seus benefícios clínicos são parecidos, mas a hidroxicloroquina é considerada um pouco mais segura, com menos efeitos colaterais, e por isso é foco de mais estudos. No Brasil, existem tanto medicamentos à base de Cloroquina como de Hidroxicloroquina registrados. Dentre as indicações aprovadas para esses medicamentos destacam-se o tratamento contra Malária. O medicamento é de uso controlado que tem efeito imunomodulador — fornece aumento da resposta imune contra determinados microrganismos—, e por isso é usada para tratar doenças autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide também. No combate à covid-19, o papel da hidroxicloroquina seria controlar a infecção impedindo que o vírus se reproduza. Além disso, um dos efeitos do remédio é modificar o pH de vesículas que estão no interior das células. Isso prejudica a produção de partículas que um vírus precisa para se multiplicar. Assim, ele acaba não se reproduzindo e a infecção é controlada. Evidências científicas sobre o potencial uso deste fármaco no tratamento da doença estão sendo geradas e publicadas. A emergente busca de um tratamento eficaz, fez com que diversos países recorressem a este medicamento.

Um estudo *in vitro* desenvolvido por pesquisadores chineses avaliou o efeito antiviral da hidroxicloroquina contra o SARS-CoV-2 em comparação com a Cloroquina. Os pesquisadores afirmam que a Hidroxicloroquina inibiu efetivamente a etapa de entrada do vírus na célula assim como estágios celulares posteriores relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. Esse efeito também foi observado com a Cloroquina. Os pesquisadores também observaram que a Cloroquina e a Hidroxicloroquina bloqueiam o transporte do SARS-CoV-2 entre organelas das células (*endossomos* e *endolisossomos*) o que parece ser a etapa determinante para a liberação do genoma viral nas células no caso do SARS-CoV-2.

GAUTRET et al. conduziram um estudo clínico aberto não randomizado. Apesar de seu pequeno tamanho amostral (foram 20 pacientes tratados), os autores afirmam que essa

pesquisa mostra que o tratamento com Hidroxicloroquina é significativamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com *COVID-19* e seu efeito é reforçado pela Azitromicina, que veremos posteriormente. De acordo com revisão sistemática, há evidência pré-clínica da eficácia e evidência de segurança do uso clínico de longa data para outras indicações, o que justifica a pesquisa clínica com a Cloroquina em pacientes com *COVID-19*. A conclusão dessa revisão foi que dados de segurança e dados de ensaios clínicos de maior qualidade são urgentemente necessários.

No entanto, o uso desta medicação tem gerado uma discussão muito aprofundada na comunidade científica e médica de todo o mundo, principalmente no Brasil onde o seu uso é bastante recomendado pelo governo, mesmo que de forma extraoficial.

O foco principal das divergentes opiniões é a toxicidade do medicamento e a necessidade de conduzir estudos clínicos em uma amostra mais representativa de seres humanos, demonstrando a segurança e a eficácia para o uso pretendido. Importa salientar que entre as reações adversas já comprovadas em pacientes, estão as complicações no trato gastrointestinal, sistema hematológico, neurológico, neuromuscular, dermatológico e cardiológico. Destacando-se as alterações gastrointestinais, as neurológicas e principalmente as cardiológicas causando distúrbios de condução com bloqueio de ramo, hipertrofia bi ventricular e insuficiência cardíaca.

Tanto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, como a OMS e grande parte da comunidade científica reforça que, para a inclusão de indicações terapêuticas novas em medicamentos, é necessário conduzir estudos clínicos mais complexos e com comprovada eficácia.

Porém alguns estudos feitos por pesquisadores da França, Brasil, Estados Unidos entre outros países, já em suas etapas iniciais concluíram, que estes medicamentos não produzem resultados consideráveis, e pior que isso, causam "efeitos adversos consideráveis", com riscos de morte. Sendo a principal anormalidade, o "prolongamento do intervalo QTc" (tempo que leva para o coração recarregar entre os batimentos). "Um intervalo QTc prolongado coloca o paciente em risco de arritmia e morte cardíaca súbita", disse LIOR, 2020.

Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) suspendeu pesquisas relacionadas ao uso do medicamento e a *Food and Drug Administration* (FDA), agência norte-americana equivalente à Anvisa no país, também não autoriza mais o seu uso.

3.5.2 .Tratamento com Azitromicina

Azitromicina é um antibiótico com efeito antibacteriano, comumente usados para combater doenças do trato respiratório, como a bronquite, pneumonia, sinusite, faringite, IST, entre outros quadros. Em testes para o combate à covid-19, a droga é usada combinada com a cloroquina/hidroxicloroquina. A esperança, ainda sem comprovação, é que o combo reduza a carga viral da doença, especialmente em pacientes com pneumonia, doença pulmonar, doença respiratória aguda (desde que relacionadas ao vírus Sars-CoV-2), e até previna quadros graves.

O medicamento não é utilizado de forma isolada contra o novo coronavírus e, sim, de forma associada. Sua ação foi investigada quando associado à cloroquina e à hidroxicloroquina

para pacientes da COVID-19, porém sua eficácia ainda não está comprovada, bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

3.5.3 – Tratamento com Ivermectina

O antiparasitário ivermectina é um dos medicamentos que vêm sendo estudados e que recentemente tem chamado a atenção da comunidade científica. A REVECTINA® (Ivermectina) é um medicamento que atua contra várias espécies de parasitas e vermes. Sua ação se dá por meio da paralisação da musculatura de vermes e parasitas, ocasionando suas mortes e eliminando-os do seu corpo. Este medicamento é rapidamente absorvido por via oral, atingindo uma concentração máxima no sangue em 4 horas, sendo eliminado em até 18 horas.

Um estudo recente informou que a ivermectina foi usada com êxito, in vitro, para o tratamento do vírus SARS-CoV-2 em células infectadas experimentalmente. Duas publicações sobre estudos clínicos observacionais relataram aparente utilidade deste fármaco no tratamento de pacientes com COVID-19, em ventilação mecânica. Nenhum desses estudos teve revisão por pares, nem foi publicado formalmente, e um deles se retratou depois.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) compilou um banco de dados de evidências sobre potenciais tratamentos para COVID-19, e fez uma revisão rápida de todos os estudos realizados em humanos, in vitro (laboratórios) ou in vivo (clínicos), publicados de janeiro a maio de 2020.

A revisão concluiu que os estudos sobre ivermectina tinham um alto risco de viés, muito pouca certeza de evidências, e as evidências existentes eram insuficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e danos. Apesar da efetividade da ivermectina estar sendo avaliada atualmente em diversos ensaios clínicos randomizados, deve-se enfatizar que a Organização Mundial da Saúde (OMS) excluiu a ivermectina de seu ensaio “Solidarity Trial” para tratamentos da COVID-19, uma iniciativa co-patrocinada, para encontrar um tratamento efetivo para COVID-19.

A Declaração do Comitê de Especialistas em Mectizan® (ivermectina) sobre a Eficácia Potencial da Ivermectina na COVID-19 enfatizou que os resultados laboratoriais mostrando a eficácia da ivermectina para reduzir as cargas virais em culturas de laboratório, com dosagens bem maiores para o tratamento de parasitoses em humanos, não são suficientes para indicar que a ivermectina trará benefícios clínicos e reduzirá as cargas virais em pacientes com COVID-19. Chaccour et al. alertam contra o uso de achados in vitro como mais do que um indicador qualitativo da eficácia potencial, e reforçam que “... são necessárias uma avaliação cuidadosa e uma revisão regulatória antes de testar a ivermectina em doença grave”.

Além de tudo mencionado acima, a ivermectina está sendo usada incorretamente para tratar a COVID-19, sem nenhuma evidência científica de sua eficácia e segurança no tratamento desta doença. Para piorar a situação, a ivermectina injetável, em apresentação para uso veterinário, tem sido erroneamente utilizada para tratamento da COVID-19, conforme alguns relatos.

Um dos efeitos colaterais mais importantes, analisados pelo Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP apontou para o fato da ivermectina ter atividade antiviral in vitro, mas não de forma não seletiva, ou seja: a droga pode eliminar o vírus das amostras, só que também mata as células portadoras.

A Anvisa ressalta, porém, que há comprovações de sobra sobre os efeitos colaterais e os riscos à saúde decorrentes do uso de medicamentos sem prescrição médica. No caso da ivermectina, os principais problemas (eventos adversos) são: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos; em relação ao sistema nervoso central, podem ocorrer tontura, sonolência, vertigem e tremor. As reações epidérmicas incluem prurido, erupções e urticária. Para o órgão, é preciso deixar claro que não existem estudos conclusivos que comprovam o uso desse medicamento para o tratamento da covid-19.

3.5.4 – Medidas não farmacológicas

A elevada infectividade do SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, na ausência de imunidade prévia na população humana, bem como de vacina contra este vírus, faz com que o crescimento do número de casos seja exponencial. Nesse contexto, são indicadas intervenções não farmacológicas (INF), visando inibir a transmissão entre humanos, desacelerar o espalhamento da doença, e consequentemente diminuir e postergar o pico de ocorrência na curva epidêmica. Com isso, é possível reduzir a demanda instantânea por cuidados de saúde e mitigar as consequências da doença sobre a saúde das populações, incluindo a minimização da morbidade e da mortalidade associadas. (GARCIA, 2020)

As INF são medidas de saúde pública descritas nos documentos de orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ações críticas de preparação, prontidão e resposta à COVID-19, respondendo à propagação comunitária da doença. Sendo consideradas medidas individuais aquelas que incluem a lavagem das mãos, a etiqueta respiratória e o distanciamento social. O distanciamento social, por sua vez, abrange o isolamento de casos, a quarentena aplicada a contatos, e a prática voluntária de não frequentar locais com aglomerações de pessoas.

As medidas ambientais referem-se ao arejamento e exposição solar de ambientes, e à limpeza rotineira de ambientes e superfícies, procedimentos que ajudam a eliminar os vírus. O SARS-CoV-2, assim como o vírus *influenza*, pode permanecer estável fora do corpo humano, em aerossóis e diferentes superfícies, por até três dias, como no caso do plástico e do aço inoxidável. Deve-se ter atenção especial com a limpeza de botões de elevador, corrimãos, apoios em veículos de transporte público, maçanetas de portas, teclados de máquinas de

pagamento com cartão, smartphones, estações de trabalho, entre outros objetos e superfícies que, ao estarem contaminados, podem contribuir para a propagação do vírus.

As medidas comunitárias são ações tomadas por gestores públicos e privados, empregadores e/ou líderes comunitários para proteger a população. Incluem a restrição ao funcionamento de escolas, universidades, locais de convívio comunitário, transporte público, além de outros locais onde há aglomeração de pessoas, como eventos sociais, esportivos, teatros, cinemas e estabelecimentos comerciais, que não são caracterizados como prestadores de serviços essenciais.

Nesse contexto, é fundamental a atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) e das demais áreas do sistema de proteção social de forma articulada, de modo a se favorecer a adesão das pessoas às INF e minimizar os impactos deletérios das medidas comunitárias. A proteção da saúde pública deverá ser norteadora das decisões a serem tomadas pelos gestores. É fundamental que essas decisões sejam baseadas nas melhores evidências

disponíveis e comunicadas de forma transparente, para se promover a confiança da população. As orientações das autoridades e a adesão das pessoas às INF serão determinantes para o curso da epidemia da COVID-19 no Brasil. (BRASIL, 2020)

3.5.5 – Imunização e a busca da Vacina

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), há 163 vacinas sendo testadas contra o coronavírus, sendo que 23 delas estão na fase clínica, que é o teste em humanos. Os números são do balanço da organização com dados até julho.2020.

A mesma organização classificou a vacina de Oxford como a mais adiantada no mundo e, também, a mais avançada em termos de desenvolvimento. Cientistas da Universidade de Oxford, no Reino Unido, anunciaram recentemente que, de acordo com resultados preliminares, a vacina da universidade para a Covid-19 é segura e induziu resposta imune no corpo dos voluntários e induz o corpo a reagir contra a Covid-19. Os resultados, que já eram esperados pelos pesquisadores, se referem às duas primeiras fases de testes da imunização. A terceira fase está ocorrendo no Brasil, entre outros países. O efeito deve ser reforçado após uma segunda dose da vacina, segundo os cientistas. (G1.GLOBO.2020)

O resultado não permite ainda concluir se de fato uma pessoa exposta ao *Sars-Cov-2* fica imune com a vacina a fase 3, final, ainda está em andamento e ela é que irá determinar se há eficácia num grande número de pessoas. De acordo com a Unifesp, o imunizante, se tudo der certo, poderá ter o registro liberado em junho de 2021.

Outra novidade é o resultado preliminar de testes de uma vacina desenvolvida pela China e a chegada de uma carga de outra vacina chinesa a SP.

“A nova vacina usa um vírus do resfriado comum (adenovírus) que infecta chimpanzés, que foi enfraquecido para não causar nenhuma doença em humanos e é geneticamente modificado para codificar a proteína *spike* (S) do *Sars-CoV-2* (aquela que o coronavírus usa para invadir as células humanas). Isso significa que, quando o adenovírus entra nas células das pessoas vacinadas, ele também fornece o código genético da proteína S. Isso faz com que as células dessas pessoas produzam a proteína S, e ajuda a ensinar o sistema imunológico a reconhecer o vírus *Sars-CoV-2*”, explicou POLLARD, 2020.

4. CONCLUSÃO

A população do mundo inteiro vem assistindo com enorme ansiedade ao trabalho de cientistas e pesquisadores para derrotar esta doença, e o maior desafio é a busca de respostas rápidas, num ritmo totalmente oposto ao da dinâmica tradicional e criteriosa das pesquisas. Nessa maratona contra o tempo e o sofrimento dos pacientes, algumas medicações, foram apresentadas precocemente ao posto de favoritas, mediante experimentos laboratoriais e teste in vitro (em células) a exemplo da cloroquina, a hidroxicloroquina, a ivermectina e a azitromicina. Porém, no uso em seres humanos infectados pela doença, foi observado uma importante toxicidade que levou inclusive a óbitos de diversos pacientes, uma vez que tais medicamentos são específicos para outras patologias, tais como a malária, deixando de considerar inclusive o que preconiza a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (Anvisa), onde diz que para a inclusão de novas indicações terapêuticas em medicamentos já existentes, é necessário conduzir estudos clínicos em uma amostra representativa de seres humanos, demonstrando a segurança e a eficácia para o uso pretendido.

Diante das lacunas de conhecimento científicos inerentes a esta nova doença de elevada e gravidade clínica, aliado a situação extraordinária e ainda tão desconhecida em relação ao seu crescimento exponencial diário, principalmente no Brasil. O presente trabalho não pretende concluir e sim contribuir com as discussões, despertando uma análise crítica acerca do uso destes e demais fármacos que tem inclusive prescrições médicas em determinadas situações, correlacionando-os com os efeitos colaterais nos pacientes contaminados, justamente por conta da não aprovação para o tratamento da Covid-19 por parte dos órgãos de saúde.

Cumprir destacar a importância das recomendações da Organização Mundial da Saúde no tocante às intervenções não farmacológicas referente à prevenção, até que se tenham respostas mais precisas em relação a um tratamento ou vacina eficiente e eficazmente segura para esta enfermidade.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota de esclarecimento sobre a ivermectina**. 2020; disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>. Acesso em: 14 jul.2020.

BERNARDES, Isabelle. **Transmissão Transcontinental do Coronavírus**, Fev 2020. Disponível em: <https://www.med.puc-rio.br/notcias/2020/2/21/transmisso-transcontinental-do-coronavrus> Acesso em: 29 jul.2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus** (2019- nCoV). Brasília. 2020.

CERUTTI JUNIOR, Crispim. **Conheça a origem do coronavírus e o que está sendo feito para combatê-lo**, São Paulo, jan.2020. Disponível em: <https://www.agazeta.com.br/artigos/conheca-a-origem-do-coronavirus-e-o-que-esta-sendo-feito-para-combate-lo-0120>. Acesso em: 20 jul.2020.

CORTEGIANI Andrea, INGOGLIA Giulia, IPPOLITO Mariachiara, GIARRATANO Antonino, EINAIV Sharon, Uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança da cloroquina no tratamento de COVID-19. **Journal of Critical Care**. Volume 57, Junho 2020, Páginas 279-283.

DIAZ, JH. “Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19”. **Journal of Travel Medicine**, March 2020.

ESCOBAR, Herton. Pesquisa reprova vermífugos e revela novos candidatos contra covid-19, **Jornal da USP**, São Paulo, jul.2020. Acesso em: 20 jul.2020.

Farias LPG, *et al.* Alterações tomográficas torácicas em pacientes sintomáticos respiratórios com a COVID-19. Radiol Bras, 2020.

G1.GLOBO.COM. **Vacina de Oxford para Covid-19 é segura e induz resposta imune, indicam resultados preliminares**. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2020/07/20/vacina-de-oxford-para-covid-19-e-segura-e-induz-resposta-imune-anunciam-cientistas.ghtml>. Acesso em 20 jul.2020.

GARCIA, Leila Posenato, DUARTE Elisete. **Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil**, Brasília, Fev. 2020.

GAUTRET *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID 19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents** – In Press 17 March, 2020.

GENE: ACE2, ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME 2. National Center for Biotechnology Information (NCBI). U.S. **National Library of Medicine**. 2020-02-28.

GRANCHI, Julia, **Conheça os principais remédios e tratamentos em testes contra a covid-19**. São Paulo, mai.2020. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao>. Acesso em: 28 de julho de 2020.

IMAI, Y, K.K, PENNINGER, J.M. "The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice". **Experimental Physiology**. n93, v 5, p. 543–8, May, 2008.

JIA, H. "Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory LungDisease". **Shock. Augusta**, n 46, v 3, p.239–48, September, 2016.

KEIDAR, S, KAPLAN, M, GAMLIEL-LAZAROVICH, A. "ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7)". **Cardiovascular Research**, n73, v3, 463–9, February, 2007.

LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira, Informações sobre o novo coronavírus (COVID- 19). **Radio Bras**. n 53, v 2, V–VI, Mar/Abr, 2020.

MUSHTAQ, Hussain, *et al.* "Structural Variations in Human ACE2 may Influence its Binding with SARS-CoV-2 Spike Protein". **Journal of Medical Virology**. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25832>. Acesso em 22 de julho de 2020

NUNES, Vicente. **Anvisa alerta que a ivermectina não tem eficácia contra a covid-19 e pode causar sérios riscos à saúde**. Brasília, Jul 2020. Disponível em: <https://blogs.correiobraziliense.com.br/vicente/anvisa-alerta-que-a-ivermectina-nao-tem-eficacia-contr-a-covid-19-e-pode-causar-serios-riscos-a-saude>. Acesso em: 28 jul.2020.

SAÚDE, Organização Pan-Americana, **Recomendação sobre o uso de ivermectina no tratamento de COVID-19**. Jun.2020. OPAS/IMS/CDE/COVID-19/20-0033.