

MONIQUE DAIANE ANDRADE MARTINS

**USO DA AZITROMICINA E IVERMECTINA
DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Rio de Janeiro

2022

IFRJ – CAMPUS REALENGO

MONIQUE DAIANE ANDRADE MARTINS

**USO DA AZITROMICINA E IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA
DE COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Raquel Rennó Braga.

Co-orientadora: Prof. Dra. Janaína Dória Líbano Soares.

RIO DE JANEIRO
2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza - CRB7 6321

M379u

Martins, Monique Daiane Andrade

Uso da azitromicina e ivermectina durante a pandemia de covid-19: uma revisão sistemática da literatura. / Monique Daiane Andrade Martins - Rio de Janeiro, 2022.

57 f. : il.

Orientação: Raquel Rennó Braga.

Coorientação: Janaína Dória Líbano Soares.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Covid-19. 2. Azitromicina-uso. 3. Ivermectina-uso. I. Braga, Raquel Rennó , **orient.** II. Soares, Janaína Dória Líbano, **coorient.** III. Instituto Federal de Educação do Rio de Janeiro. IV. Título

MONIQUE DAIANE ANDRADE MARTINS


USO DA AZITROMICINA E IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.


Aprovado em: 18 / 01 / 2023.

Conceito: 9,6 (Aprovada).


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 RAQUEL RENNO BRAGA
Data: 19/01/2023 15:16:30-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dsc. Raquel Rennó Braga - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Documento assinado digitalmente
 JANAINA DORIA LIBANO SOARES
Data: 19/01/2023 15:20:24-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>


Prof. Dsc. Janaína Dória Líbano Soares - (Co-orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Documento assinado digitalmente
 DEBORA LEANDRO RAMA GOMES
Data: 24/01/2023 11:51:37-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dsc. Débora Leandro Rama Gomes - (Membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Raul Rennó
Braga
Assinado de forma digital por Raul Rennó Braga
Data: 2023.01.24 13:01:40 -03'00'

Prof. Dr. Raul Rennó Braga - (Membro externo)
Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Documento assinado digitalmente
 PAMELLA DA SILVA SAMPAIO
Data: 24/01/2023 15:14:32-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. M.Sc. Pamella Sampaio - (Membro externo)
Universidade Estácio de Sá/Universidade Castelo Branco

Rio de Janeiro
2022

*Dedico este trabalho à Deus, minha família,
amigos, professores e farmacêuticos que tive
contato durante a graduação.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. Sou grata ao Senhor por cuidar de tudo nos mínimos detalhes e sempre me abençoar muito mais que eu mereço. Peço que continue me concedendo força e coragem para persistir na caminhada, não foi fácil chegar até aqui, foram tantos desafios e obstáculos que achava que não conseguiria, mas o Senhor sustentou-me. Que eu permaneça sempre fazendo as Tuas vontades, Pai, e que através dessa profissão linda que escolhi, eu possa ajudar e cuidar do meu próximo, buscando sempre dar o meu melhor.

Sou muito feliz pela família que Deus me concedeu e muito grata pelo dom da vida de cada um de vocês. Que bênção partilhar a vida com todos vocês, que foram essenciais nesse ciclo da minha vida, seja através do encorajamento, apoio, suporte financeiro e emocional, conselhos, conversas e o ânimo necessário para persistir nessa jornada complexa e longa da graduação. Sem dúvidas, sem a ajuda de vocês, viver e conquistar esse sonho jamais seria possível. Esse será o primeiro de muitos sonhos que irei conquistar e dividir com vocês, se Deus assim permitir. Aos meus pais (Dalva e Marcos), meu irmão Rafael, avós Luzia e Vanda, avôs João e Joel, minhas tias queridas Moniquinha, Márcinha, Neneca, Maria José, Nilda e Nem, minhas primas tão amadas Bruna, Manu, Juliana, Carol, e aos primos André, Tiago e Patrick, obrigada por tudo e por tanto. Amo vocês!

Agradeço também às minhas amigas, Laura, Lorraine e Pâmela, que foram presentes tão especiais que o IF me deu. Viveram e dividiram de perto todas as alegrias e dificuldades desse ciclo, e hoje são parte importante da minha vida. Espero que possamos partilhar muito mais juntas. Amo vocês, migas! Também sou grata a turma que ingressei, 2017.1 e agregados, que turma especial e diferenciada. Obrigada pelos momentos de união e parceria ao longo desses 6 anos.

Por fim, gostaria de agradecer às professoras Raquel e Janaína por terem aceitado o convite de me orientar e terem tido toda paciência e empenho em me ajudar a construir um bom trabalho. Estendo os agradecimentos a todos os professores e profissionais que passaram pela minha jornada na graduação e me ensinaram muito mais que apenas os conhecimentos da profissão, mas a ter amor por aquilo que se faz e dar o seu melhor sempre.

Obrigada, IFRJ campus Realengo pelo acolhimento e ensino de qualidade!

“Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem mesmo lições de amor às pessoas. Aliás, para o farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto que se aprende a conjugar nas escolas. Amar é ação, a ação de servir, a qualquer hora de qualquer dia e em qualquer lugar. É cuidar, é promover a saúde, é salvar vidas!”

(Carlos Drummond de Andrade)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE2 - Enzima Conversora de Angiotensina II
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AZT - Azitromicina
CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Covid-19 - Doença do Coronavírus 2019
CQ - Cloroquina
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EA - Efeito Adverso
GABA - Ácido Gama-aminobutírico
HCQ - Hidroxicloroquina
HIV-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana 1
IFN - Interferon
IL-1 β - Interleucina 1 Beta
IL-6 - Interleucina 6
IM - Interações Medicamentosas
IMP α/β – Importina alfa/beta
INR - Razão Normalizada Internacional
IVERM - Ivermectina
MERS - Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS - Ministério da Saúde
mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro
OMS - Organização Mundial de Saúde
RAM - Reações Adversas a Medicamentos
SARS-CoV-2 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Sistema Nervoso Periférico
SUS - Sistema Único de Saúde
TdP - Torsades de Pointes

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. Vírus SARS-CoV-2.....	15
Figura 2. Esquema das etapas de infecção do SARS-CoV-2 às células hospedeiras.....	15
Figura 3. Principais órgãos afetados pela covid-19.....	177
Figura 4. Estrutura química da AZT.	211
Figura 5. Estrutura química da IVERM.....	222
Figura 6. Esquematização da metodologia empregada no trabalho.....	227
Figura 7. Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.....	2828

TABELA

Tabela 1. Principais vacinas desenvolvidas para covid-19.....	255
---	-----

GRÁFICOS

Gráfico 1. Ano de publicação dos estudos encontrados na busca.	299
Gráfico 2. Tipos de estudos encontrados na busca.	30
Gráfico 3. Relação entre os tipos de estudos publicados por ano, de acordo com os resultados da busca.	31
Gráfico 4. Estudos que recomendaram o uso da AZT.	39
Gráfico 5. Estudos que recomendaram o uso da IVERM.	39
Gráfico 6. Efeitos adversos relatados nos estudos para a AZT.....	41
Gráfico 7. Categorização dos efeitos adversos relatados nos estudos para a AZT. .	42
Gráfico 8. Efeitos adversos relatados nos estudos para a IVERM.	43
Gráfico 9. Categorização dos efeitos adversos relatados nos estudos para a IVERM.....	43
Gráfico 10. Interações medicamentosas relatadas nos estudos para a AZT.	46
Gráfico 11. Interações medicamentosas relatadas nos estudos para a IVERM.....	47

MARTINS, M. D A. **Uso da azitromicina e ivermectina durante a pandemia de covid-19: uma revisão sistemática da literatura**. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

A covid-19 é uma doença que afeta principalmente o sistema respiratório e é causada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi declarada uma pandemia pela OMS em 11 de março de 2020, tornando-se um dos maiores desafios do século XXI, pois atingiu a população mundial de forma devastadora, gerando muitos impactos na vida da população. Quanto ao tratamento da doença, durante a fase inicial da pandemia, passaram a utilizar medicamentos já existentes, a fim de serem reposicionados, para tentar tratar a covid-19, como é o caso da azitromicina e ivermectina. Evidências de alguns ensaios clínicos posteriores não revelaram benefícios clínicos significativos em qualquer cenário, com o risco de efeitos adversos, entretanto, os medicamentos continuam sendo amplamente utilizados. Portanto, o objetivo deste estudo é levantar evidências disponíveis sobre o uso da Azitromicina e Ivermectina para tratamento da covid-19 durante a pandemia, bem como possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas dos mesmos. Desta forma, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, utilizando a base de dados PubMed, entre o período de abril/2022-agosto/2022, com uma estratégia de busca definida, utilizando palavras-chaves como covid-19; SARS-CoV-2; Azithromycin; Ivermectin; "Adverse effects"; toxicity; "covid-19 pandemic". Num total de 59 estudos fornecidos pela busca, 28 foram selecionados para a construção desta revisão, sendo 2 ensaios clínicos, 3 revisões sistemáticas e 23 revisões de outros tipos. Além disso, dos 28 estudos utilizados, a maioria foi publicado no ano de 2020 (14), enquanto 9 em 2021 e 5 em 2022. Foi possível identificar que os medicamentos azitromicina e ivermectina não apresentam evidências suficientes de eficácia para o tratamento da covid-19 e por isso não devem ser utilizados, além de apresentarem alto risco de viés. Ademais, foram relatadas a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas com a utilização de ambos os medicamentos. Para a azitromicina, os principais efeitos adversos relatados foram prolongamento do intervalo QT, arritmias e TdP, enquanto para a ivermectina foram erupções cutâneas, dor de cabeça, diarreia e tontura. Quanto às interações medicamentosas, para a azitromicina, a principal relatada foi com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, enquanto para a ivermectina foi com medicamentos substratos da enzima CYP3A4. Portanto, a análise realizada neste trabalho reforça a importância de uma avaliação adequada dos trabalhos publicados na literatura científica, fazendo-se necessário cada vez mais trabalhos que busquem, também, avaliar a qualidade das evidências que estão sendo utilizadas. Além disso, o farmacêutico desempenha na sociedade uma função importantíssima no cuidado cotidiano da população, difundindo informações seguras e orientando quanto ao uso racional e adequado dos medicamentos e seus efeitos indesejáveis, podendo evitar prejuízos à saúde.

Palavras-chave: Covid-19. Azitromicina. Ivermectina.

MARTINS, M. D A. **Uso da azitromicina e ivermectina durante a pandemia de covid-19: uma revisão sistemática da literatura**. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

Covid-19 is a disease that mainly affects the respiratory system and is caused by the SARS-CoV-2 virus. It was declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020, becoming one of the greatest challenges of the 21st century, as it reached the world's population in a devastating way, generating many impacts on the lives of the population. As for the treatment of the disease, during the initial phase of the pandemic, they started to use existing medicines, in order to be repositioned, to try to treat covid-19, as is the case with azithromycin and ivermectin. Evidence from some later clinical trials did not reveal significant clinical benefit in any setting, with the risk of adverse effects, however, the drugs continued to be widely used. Therefore, the objective of this study is to survey available evidence on the use of Azithromycin and Ivermectin for the treatment of covid-19 during the pandemic, as well as possible adverse effects and drug interactions. In this way, a systematic review of the literature was carried out, using the PubMed database, between the period April/2022-August/2022, with a defined search strategy, using keywords such as covid-19; SARS-CoV-2; Azithromycin; Ivermectin; "Adverse effetc*"; ; "covid-19 pandemic". In a total of 59 studies provided by the search, 28 were selected for the construction of this review, 2 clinical trials, 3 systematic reviews and 23 reviews of other types. Furthermore, of the 28 studies used, most were published in 2020 (14), while 9 in 2021 and 5 in 2022. Therefore, it was possible to identify that the drugs azithromycin and ivermectin do not have sufficient evidence of efficacy for the treatment of covid-19 and therefore should not be used, in addition to presenting a high risk of bias. Furthermore, the occurrence of adverse effects and drug interactions with the use of both drugs were reported. For azithromycin, the main adverse effects reported were QT interval prolongation, arrhythmias and TdP, while for ivermectin were rash, headache, diarrhea and dizziness. As for drug interactions, for azithromycin, the main one reported was with drugs that prolong the QT interval, while for ivermectin it was with drugs that are substrates of the CYP3A4 enzyme. Therefore, the analysis carried out in this work reinforces the importance of an adequate evaluation of the works published in the scientific literature, making it necessary more and more works that also seek to evaluate the quality of the evidence that is being used. In addition, the pharmacist plays a very important role in society in the daily care of the population, disseminating safe information and providing guidance on the rational and adequate use of medicines and their undesirable effects, which can prevent damage to health.

Keywords: Covid-19. Azithromycin. Ivermectin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 DESENVOLVIMENTO.....	14
2.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1.1 COVID-19.....	14
2.1.2 TRATAMENTO	17
2.1.2.1. AZITROMICINA.....	20
2.1.2.2. IVERMECTINA	22
2.1.3. PREVENÇÃO	23
2.2. METODOLOGIA.....	26
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
2.3.1 EFICÁCIA DA AZITROMICINA E IVERMECTINA.....	29
2.3.2. EFEITOS ADVERSOS DA AZITROMICINA E IVERMECTINA.....	39
2.3.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DA AZITROMICINA E IVERMECTINA.....	44
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
4. REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A Doença do Coronavírus 2019 (covid-19) é uma doença infectocontagiosa, que acomete principalmente o sistema respiratório, causada pelo vírus SARS-CoV-2. A OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou em 11 de março de 2020 a covid-19 uma pandemia (SHARMA, 2021). Atualmente, segundo a OMS (2023), há cerca de 655,7 milhões de casos confirmados de covid-19 e aproximadamente 6,7 milhões de mortes causadas em todo mundo, até a data de 04 de janeiro de 2023.

A covid-19 pode manifestar-se nos indivíduos de duas formas, sendo elas, assintomáticas ou sintomáticas, com o desenvolvimento de quadros leves ou graves. Os sintomas mais comuns são a tosse, febre, corrimento nasal, dor de garganta, perda do olfato e paladar, distúrbios gastrintestinais, mialgia e dispneia (SOARES *et al*, 2021). Todavia, o indivíduo pode apresentar acometimento pulmonar, causando, por exemplo, pneumonia a síndrome respiratória aguda grave e o acometimento de outros sistemas fisiológicos, em casos mais graves (ASSIS, 2020). A principal forma de prevenir a manifestação grave da doença e os óbitos, é a vacinação dos indivíduos, autorizada para uso emergencial pela Anvisa desde 17 de janeiro de 2021. (DUTRA, 2021).

Quanto ao tratamento, recentemente (no ano de 2022), a Anvisa autorizou o uso emergencial e a comercialização em farmácias de dois medicamentos para o tratamento da covid-19, sendo o paxlovid (nirmatrelvir e ritonavir) (em março de 2022 e novembro de 2022, respectivamente) e o molnupiravir (em maio de 2022 e dezembro de 2022, respectivamente), ambos antivirais (BRASIL, 2022a; G1, 2022). Contudo, inicialmente, alguns medicamentos foram propostos para serem reposicionados, haja vista que é uma opção que diminui os custos e tempo de pesquisa, principalmente com uma doença que estava se espalhando rapidamente, com uma alta taxa de mortalidade e sem nenhum método preventivo. Dentre os medicamentos que foram testados têm-se a azitromicina (AZT), ivermectina (IVERM), cloroquina (CQ), hidroxicloroquina (HCQ) e vários antirretrovirais (FERREIRA-FILHO, 2021). Contudo, vários destes medicamentos começaram a ser usados sem evidências clínicas ou evidências suficientes que comprovem o sucesso da terapêutica, bem como a avaliação real dos principais riscos que poderiam provocar ao indivíduo (LITTLE, 2021).

Muitos estudos passaram a ser desenvolvidos sobre o uso destes medicamentos já existentes, a serem reposicionados e que desde então, passaram a ter seu uso, mesmo que com nível limitado de evidência científica, difundidos. Pode-se embasar esta afirmação com uma série de notícias veiculadas nas mídias sociais e televisivas durante este período, como por exemplo, a criação de legislações que limitavam a comercialização de alguns medicamentos, como para HCQ e IVERM (MELO *et al*, 2021). Além disso, durante a experiência de estágio realizada em uma farmácia da atenção básica de saúde do município do Rio de Janeiro (RJ) entre setembro/2021 e janeiro/2022, esta aluna pôde ver na prática, principalmente durante o período de final de dezembro/2021 - janeiro/2022, um elevado número de prescrições contendo os medicamentos em questão para pacientes com covid-19, bem como o aumento do consumo médio da unidade neste período e do quantitativo destes medicamentos que chegavam à farmácia, e que acabavam rapidamente. Assim, despertou-se um questionamento se, de fato, os medicamentos apresentavam evidências suficientes para tal utilização, tendo em vista que a utilização indiscriminada pode acarretar prejuízos à saúde e ao ambiente, portanto, sendo importante a investigação através de fontes de dados confiáveis na literatura.

Sendo assim, o presente trabalho tem por objetivo geral reunir evidências de qualidade disponíveis na literatura sobre o uso da Azitromicina e Ivermectina para tratamento da covid-19 durante a pandemia, e como objetivos específicos identificar, com base nas evidências encontradas, se há eficácia na utilização desses medicamentos para o tratamento da doença, bem como possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática, conduzida para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos encontrados.

2 DESENVOLVIMENTO

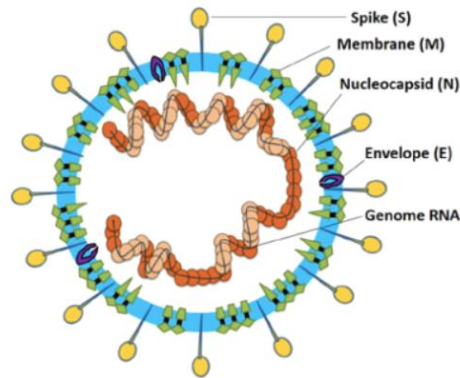
2.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1 Covid-19

A covid-19 é uma doença sistêmica, que acomete vários sistemas orgânicos, principalmente o sistema respiratório e é causada pelo vírus SARS-CoV-2 (SOARES, 2022). Segundo DUTRA (2021) a OMS foi comunicada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, sugerindo assim o aparecimento de um tipo de coronavírus ainda não reconhecido em humanos. Entretanto, a OMS só declarou a doença como uma emergência global em 30 de janeiro de 2020, quando houve um novo surto em Wuhan. Em 11 de março de 2020 declarou a covid-19 uma pandemia (SHARMA, 2021). Atualmente, segundo a OMS (2023), há cerca de 655, 7 milhões de casos confirmados de covid-19 e aproximadamente 6,7 milhões de mortes causadas em todo mundo, até a data de 04 de janeiro de 2023. Enquanto no Brasil, para esta mesma data, há aproximadamente 36,3 milhões de casos confirmados e 693,8 mil mortes causadas pela covid-19. Ainda que o Brasil represente cerca de 2,7% da população mundial, o país reúne mais de 10% do total de mortes por covid-19 (CARTA CAPITAL, 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, de fita simples, com RNA de sentido positivo não segmentado. Pertence a ordem dos *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e gênero *Betacoronavirus* (SHARMA, 2021). Ele possui como componentes proteicos estruturais a proteína spike (S), que consiste em duas subunidades, a S1 e S2, o envelope (E), a membrana (M) e o nucleocapsídeo (N) (figura 1) (ALMEIDA *et al*, 2020). Este tipo de vírus vive predominantemente em um reservatório animal, como morcegos e camundongos, porém, desenvolveu a capacidade de começar uma epidemia, adaptando-se aos seres humanos via transmissão zoonótica, analogamente ao surto anterior pelo vírus Zika em 2015 (SHARMA, 2021).

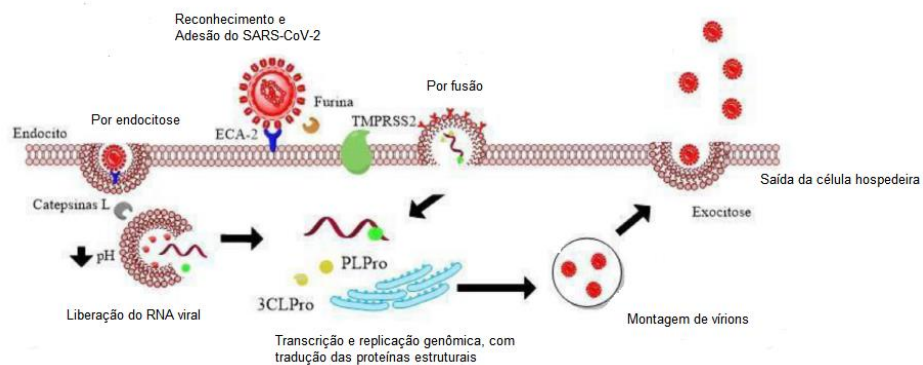
Figura 1. Vírus SARS-CoV-2.



Fonte: Li *et al*, 2020.

A fisiopatologia da covid-19 consiste na entrada do vírus na célula-alvo por fusão da membrana e endocitose. As células-alvos do vírus são aquelas que expressam a ACE2 (enzima conversora de angiotensina II), que funciona como um receptor e facilita a entrada do vírus, estando expresso na superfície de células dos alvéolos pulmonares, intestino delgado, endotélios vasculares, musculatura lisa, mucosa nasal, células renais e do coração. A interação do vírus com a ACE2 ocorre através da proteína S1 viral, que se liga a ACE2, enquanto a proteína S2 facilita a fusão do envelope viral com a membrana da célula, assim, há a entrada do vírus na célula, com liberação do RNA viral no citoplasma. Após, ocorre a transcrição e replicação genômica, tradução de proteínas estruturais, montagem dos novos vírus (vírions) e liberação da célula hospedeira (figura 2) (CARVALHO *et al*, 2020).

Figura 2. Esquema das etapas de infecção do SARS-CoV-2 às células hospedeiras.

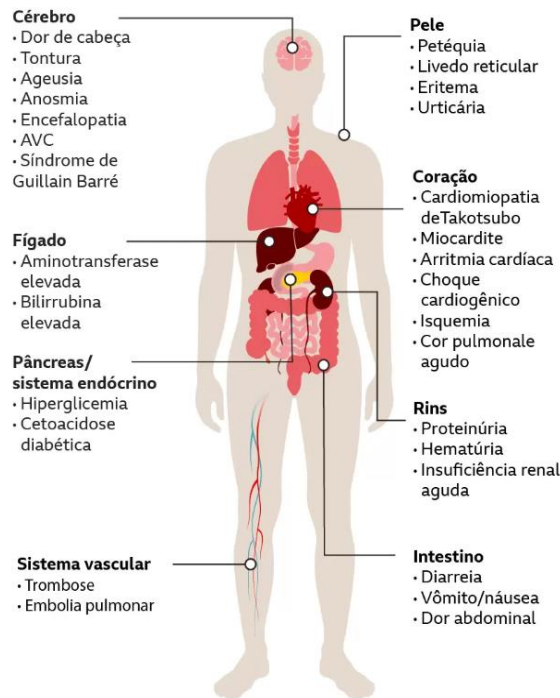


Fonte: Almeida *et al*, 2020. Adaptada.

Os indivíduos com covid-19 podem apresentar sintomas (sintomáticos) ou não apresentarem sintomas (assintomáticos). No caso dos indivíduos sintomáticos com a manifestação leve a moderada da doença, os sintomas mais comuns são a tosse, febre, corrimento nasal, dor de garganta, perda do olfato e paladar, distúrbios gastrintestinais (náuseas/vômitos/diarreia), diminuição da força muscular e mialgia, falta de apetite e dispneia. Contudo, em indivíduos sintomáticos com manifestação grave da doença pode ocorrer acometimento pulmonar, evoluindo para pneumonia, SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo) e o acometimento de outros sistemas orgânicos, como o cardiovascular (CARVALHO *et al*, 2020; SILVA *et al*, 2021).

O acometimento de outros sistemas pela covid-19, como o renal, hepático, cardiovascular, hematológico e nervoso, sendo para além do sistema imunológico e respiratório, que são os principais, podem ocorrer, pois a covid-19 é uma doença multissistêmica e complexa (SOARES, 2022). Todos os órgãos que compõem os sistemas mencionados anteriormente expressam a ACE2, e por isso o vírus pode infectá-los e levar a alterações farmacocinéticas que afetam o metabolismo e/ou excreção de medicamentos, bem como alterações de suscetibilidade de determinados efeitos adversos e surgimento de novos. Podem-se citar os quadros de linfopenia, leucopenia e coagulopatias (anormalidades da coagulação), como acometimento do sistema hematológico; taquiarritmias, lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca, como acometimento do sistema cardíaco; lesão hepática e renal aguda, como acometimento dos sistemas hepático e renal, respectivamente; alteração de olfato, paladar, visão e dor neuropática, bem como tontura, consciência prejudicada, delírio e convulsão, como acometimento, respectivamente do SNP e SNC; tosse, falta de ar, pneumonia, e SDRA, como acometimento do sistema respiratório (figura 3). Esses efeitos são em decorrência, principalmente, da infecção direta pelo vírus e tempestade de citocinas (liberação significativa de mediadores pró-inflamatórios, que levam a uma resposta imunológica exacerbada) que ele desencadeia (BILBUL *et al*, 2020; CARVALHO *et al*, 2020).

Figura 3. Principais órgãos afetados pela covid-19.



Fonte: BBC News Brasil, 2021.

O diagnóstico mais indicado, confiável e utilizado para detecção, de acordo com FERREIRA-FILHO (2021), é o teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), em amostras do trato respiratório, apresentando sensibilidade de 60%-70%. Ademais, também podem ser realizados os testes rápidos de antígeno, que fornecem um resultado em menor espaço de tempo.

2.1.2 Tratamento

O maior desafio enfrentado pelos sistemas de saúde em todo o mundo, até hoje, mesmo aproximadamente três anos após o início da pandemia de covid-19 (03/2020), foi em relação ao tratamento da doença. Até novembro de 2022 não havia uma terapia medicamentosa específica e com adequada eficácia comprovada no combate ao vírus SARS-CoV-2, um vírus com alto poder de transmissão e complexidade para o tratamento, por isso podendo provocar um grande número de óbitos.

Recentemente (final de 2022), a Anvisa permitiu o uso emergencial e a comercialização em farmácias de dois medicamentos para o tratamento da covid-

19, o paxlovid (março de 2022 e novembro de 2022, respectivamente) e o molnupiravir (maio de 2022 e dezembro de 2022, respectivamente), ambos antivirais (BRASIL, 2022a; G1, 2022). O paxlovid é um medicamento composto pela combinação de dois fármacos antivirais, o nirmatrelvir e ritonavir, e atua impedindo a replicação viral, assim como o molnupiravir. Ambos são indicados para tratar adultos (>18 anos) com quadro leve a moderado de covid-19 que não precisam suplementar oxigênio e que indicam progressão da doença para um quadro grave (BRASIL, 2022a; PAXLOVID™, 2022; G1, 2022).

Mas desde o surgimento da covid-19, estudos começaram a ser feitos com medicamentos já existentes a fim de testá-los para serem utilizados frente à doença. Assim, tem-se o que se denomina reposicionamento de fármacos, que consiste na utilização de fármacos já conhecidos, bem como da sua farmacocinética e farmacodinâmica, para o tratamento de uma doença diferente do que foi aprovado inicialmente e consta na bula e/ou não foi registrado no órgão competente (uso *off-label*), visando diminuir tempo e custos despendidos durante o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (BADARY, 2021).

O reposicionamento de medicamentos é uma estratégia muito conveniente para diminuir custos de produção e tempo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, principalmente diante de doenças complexas e de rápida disseminação, como foi e é a covid-19, pois o fármaco já apresenta seu mecanismo conhecido, características físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas (CHIU, 2022). Contudo, ainda se faz necessária a realização de ensaios clínicos, com o desenvolvimento de protocolo e padronização adequados, para que se possa averiguar a eficácia e segurança do fármaco em questão para o tratamento da doença em investigação, pois alguns parâmetros da terapia medicamentosa podem ser alterados e/ou surgir novos e diferentes efeitos adversos, de acordo com a fisiopatologia da doença (FRANCZYK *et al*, 2022). Dentre os medicamentos reaproveitados e testados para a covid-19, pode-se citar CQ, HCQ, antivirais (remdesivir, tocilizumab, lopinavir, ritonavir, entre outros), AZT e IVERM.

Alguns destes medicamentos, como a AZT e IVERM, que são os medicamentos de interesse deste trabalho, tiveram um aumento nas vendas durante o período da pandemia, ainda que sem evidência científica suficientemente comprovada, principalmente a partir de maio/2020. De acordo com MELO *et al* (2021), a IVERM exibiu um espantoso aumento nas vendas, passando de R\$ 44

milhões em 2019 para R\$ 409 milhões em 2020, com alta de 829%. A AZT exibiu um aumento de 30,8% nas vendas, passando de aproximadamente 12 milhões de caixas vendidas em 2019 para mais de 16 milhões de caixas vendidas em 2020. Este cenário de consumo pode ser explicado, principalmente, por:

A prescrição e o uso desses medicamentos off-label para tratar ou prevenir a COVID-19 recebeu contornos de grande credibilidade, quando o “tratamento precoce” e o “kit-covid” foram divulgados e o seu uso incentivado amplamente nas mídias sociais (WhatsApp, Facebook e Instagram) por profissionais médicos, autoridades públicas, nas páginas oficiais de Internet de Secretarias de Saúde, Ministério da Saúde e Governo Federal do Brasil (MELO *et al*, 2021, p. 2).

A Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) aprovou em dezembro de 2021 um relatório que não aprova os medicamentos do “kit-covid” (AZT e IVERM estão presentes) em pacientes internados e não internados, salvo em condições especificadas, pois os mesmos não apresentam evidências que indiquem qualquer benefício clínico (BRASIL, 2021). Entretanto, pode-se destacar que foi sancionada a lei 14.313/2022, pelo ex-presidente Jair Bolsonaro, que consente ao SUS (Sistema Único de Saúde) prescrever e dispensar medicamentos com recomendação de uso diferente da consentida pela Anvisa, desde que seja recomendada pela Conitec e devendo ficar comprovadas evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento para o novo uso, com padronização em protocolo instituído pelo MS (Ministério da Saúde) (AGÊNCIA SENADO, 2022).

Não obstante, o MS rejeitou as diretrizes da Conitec de não utilizar os medicamentos do "kit-covid" para o tratamento de pacientes do SUS com covid-19, indo assim de acordo com a posição do ex-presidente Jair Bolsonaro, grande incentivador do uso do “kit-covid”. Por isso, a posição de alguns profissionais e órgãos de saúde sobre a utilização dos medicamentos, sendo posicionamentos contrários as sociedades científicas e acabando por diminuir a credibilidade de fontes de informações seguras, como algumas posições tomadas pelo MS para a utilização de HCQ mesmo os medicamentos terem sido descartados para serem utilizados. E ainda foi possível identificar a prescrição e utilização dos medicamentos que não foram aprovados pela Conitec. Contudo, a utilização desses medicamentos já se encontra descartada largamente por sociedades científicas brasileiras e estrangeiras, com inclusão da própria OMS (G1, 2022).

Somado a isto, também foi acentuada a prática da automedicação, que consiste na ação de tomar medicamento por conta própria, não tendo prescrição, orientação e acompanhamento de um profissional adequado como um médico (BRASIL, 1998) e, com isso, pode acarretar em riscos à saúde da população. Um fato contribuinte para a ocorrência de tal prática foi o que se nomeia como infodemia, que de acordo com Oliveira (*et al*, 2021), consiste no compartilhamento exagerado de informações não adequadamente verificada a procedência e veracidade, em retorno a uma circunstância aguda, como foi e é o caso de uma pandemia. Amplificado pelos diversos meios de divulgação, além do medo coletivo, contribuindo assim para o autodiagnóstico e/ou utilização do medicamento como forma preventiva.

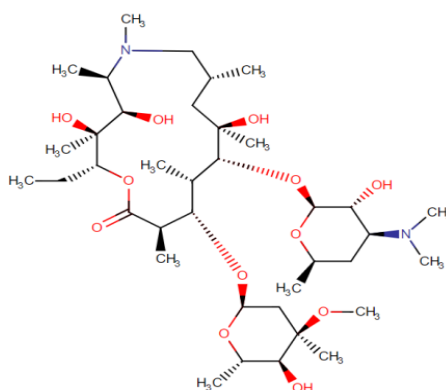
Todavia, os medicamentos podem causar riscos à saúde do indivíduo quando utilizados em excessos ou de maneira incorreta como, reações adversas a medicamentos (RAM) e interações medicamentosas (IM). Por exemplo, a AZT pode ter como efeito adverso cefaléia, náusea, alteração na frequência cardíaca, e interagir com o paracetamol (aumentando o metabolismo da AZT e diminuindo seu efeito). Já a IVERM pode ter como efeito adverso constipação, dor abdominal, tontura e hipotensão, e interagir com a dexametasona (diminuindo a excreção da IVERM, levando a acúmulo e potencializando os efeitos adversos) (OLIVEIRA *et al*, 2021).

Assim, a infodemia, principalmente acerca dos medicamentos do “kit-covid”, que foi credibilizada por alguns profissionais e órgãos de saúde, assim como pelo incentivo do ex-presidente Jair Bolsonaro, levou a um aumento da prática da automedicação. E o conjunto dessas três ações pode contribuir para aumentar a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas.

2.1.2.1. Azitromicina

A AZT (figura 4) é um medicamento antibiótico bacteriostático do tipo azalida, pertencente à classe dos macrolídeos, sendo um derivado semissintético da eritromicina. Possui como mecanismo de ação ligar-se à subunidade ribossomal 50S bacteriana, inibindo o processo de alongamento da cadeia peptídica durante o movimento de translocação, e assim, impedindo a síntese proteica (FREIRES, 2022).

Figura 4. Estrutura química da AZT.



Fonte: DrugBank, 2022a.

Este fármaco apresenta amplo espectro de ação, sendo indicado, principalmente, para o tratamento de infecções respiratórias, entéricas e geniturinárias. A biodisponibilidade é de 37% após a administração oral e a absorção não é prejudicada pelos alimentos, sendo mediada no intestino pelos transportadores de efluxo da glicoproteína P (ABCB1). Além disso, possui meia-vida longa (68 horas) e alto grau de penetração tecidual. É metabolizada pelo fígado e sofre excreção biliar (DRUGBANK, 2022a).

A AZT é um antimicrobiano seguro, que possui seus efeitos adversos conhecidos descritos na bula e na literatura, a maioria bem tolerada e leve, como: reações alérgicas e anafilaxia; agitação; tontura; cefaleia; parestesia (sensação formigamento e coceira, percebidos na pele); sonolência; vertigem; disfunções auditivas; palpitações e arritmias, incluindo taquicardia ventricular e raros relatos de prolongamento do intervalo QT e TdP; vômito e diarreia; desconforto gastrointestinal; entre outros (AZITROMICINA, 2020). Ademais, não apresenta tantas IM, como os outros macrolídeos, pois não é metabolizada pela enzima citocromo P450 (CYP450) (DRUGBANK, 2022a).

O uso para o combate ao SARS-CoV-2 ganhou destaque, segundo FREIRES (2022), devido ao seu papel de inibição da replicação viral para alguns vírus, como o zika vírus *in vitro*, exibindo ação antiviral confirmada, diminuindo a propagação em células da glia e componentes do sistema neurológico, além de agir como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos.

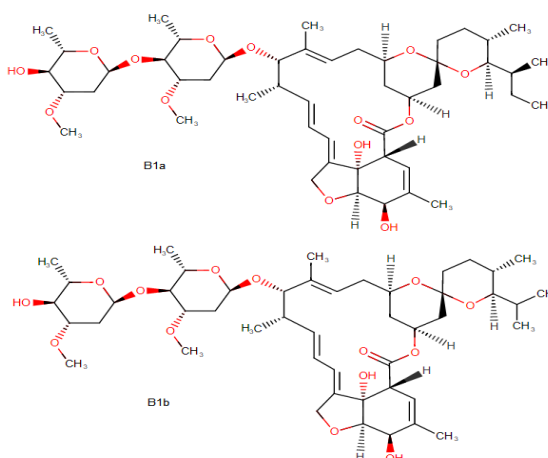
Estas ações da AZT podem ser alcançadas, a partir de determinados mecanismos, os quais pode-se citar: impedir a replicação viral, devido ao seu

acúmulo e aumento do pH dos endossomos e lisossomos, além de reduzir a produção e liberação de mediadores inflamatórios, como as citocinas IL-1 β e IL-6, através da diminuição da ativação do inflamassoma, e assim, diminuir a tempestade de citocinas (FIRTH, 2020).

2.1.2.2. Ivermectina

A IVERM (figura 5) é um medicamento antiparasitário de amplo espectro e que é utilizado na medicina humana e veterinária, para tratamento de sarnas, vermes e piolhos. É um fármaco semi-sintético, derivado da classe das avermectinas, sendo produzido naturalmente pelos microrganismos *Streptomyces avermitilis* (DUTRA, 2021). Possui como mecanismo de ação causar paralisia tônica da musculatura e com isso morte dos parasitas através da ativação direta nos canais de cloreto controlados pelos neurotransmissores glutamato e GABA e aumento a permeabilidade da membrana celular a esses íons, com isso desencadeando uma hiperpolarização das células musculares (SHIRAZI *et al*, 2022).

Figura 5. Estrutura química da IVERM.



Fonte: DrugBank, 2022b. Adaptado.

Este fármaco é potente e apresenta amplo espectro de ação, sendo indicado, principalmente, para o tratamento de piolhos, oncocercose, estrogiloidíase, ascaridíase, tricuriíase e enterobíase. É moderadamente bem absorvido, sendo melhor absorvido com uma refeição rica em gordura. Apresenta alta ligação a

proteínas plasmáticas (93%), meia-vida de aproximadamente 18h, e é metabolizado no fígado, com excreção quase exclusivamente nas fezes (DRUGBANK, 2022b).

A IVERM apresenta como efeitos adversos mais comuns, descritos na bula e na literatura: cefaleia; dor muscular; dispnéia; febre; reações cutâneas; náusea; vômitos; edema de face e membros; hipotensão, principalmente ortostática; taquicardia; convulsões; hepatite e elevação das enzimas hepáticas, entre outros. Ademais, pode haver IM com medicamentos que causam depressão do SNC e receptores de GABA, também no SNC, além de aumento do INR, que é a relação entre o tempo de protrombina do indivíduo e um valor padrão, quando administrado juntamente com a varfarina (raro) (IVERMECTINA, 2021).

O uso para o combate ao SARS-CoV-2 ganhou destaque, segundo DUTRA (2021), devido um estudo *in vitro* em abril/2020, que revelou que o medicamento inibe a replicação do vírus *in vitro* quando aplicado uma dose quase 18 vezes acima da dose terapêutica, sendo assim considerado um tratamento promissor.

Estas ações da IVERM, de inibir a replicação viral *in vitro*, que foram descritas para vírus de RNA fita simples como da dengue, zika e HIV-1, podem ser alcançadas, por meio da sua capacidade de inibir os transportadores IMP α/β , que tem por finalidade conduzir as proteínas virais para o núcleo celular, sendo importante para o estabelecimento da infecção (CALY *et al*, 2020; CHIU, 2022).

2.1.3. Prevenção

A principal forma de transmissão da covid-19 dá-se através de gotículas respiratórias (aerossóis) expelidas por um indivíduo infectado (SHARMA, 2021). Sendo assim, a prevenção através de medidas não farmacológicas contra a doença pode dar-se através de medidas preventivas, tais como: lavagem contínua das mãos com água e sabão e/ou álcool em gel; utilização da etiqueta social, como cobrir a boca e nariz com o antebraço ou lenço descartável ao tossir/espurrar, e imediatamente após descartar no lixo e higienizar as mãos; utilização de máscaras, principalmente em ambientes fechados; distanciamento entre pessoas de pelo menos 1 metro e isolamento social por pelo menos 7 dias do indivíduo infectado (FERREIRA-FILHO, 2021). Estas ações foram as únicas possíveis e eficientes para evitar a transmissão e contágio pelo vírus SARS-CoV-2 desde o início da pandemia (março de 2020), até o final de dezembro de 2020 a janeiro de 2021, a depender da

localidade, pois não havia disponível vacina minimamente segura e eficaz para o novo coronavírus (LAW, 2021).

O desenvolvimento da vacina já tinha um ponto de partida, que era de estudos iniciados cerca de 20 anos atrás, em 2002 na China, devido a um surto envolvendo um vírus da mesma família do SARS-CoV-2, o vírus SARS-CoV, bem como posteriormente de um novo surto de outro vírus da mesma família, o MERS-CoV, 2012. Portanto, já havia alguns protótipos da vacina para os vírus em questão, mas que foram abandonados porque os surtos foram controlados e o financiamento da pesquisa descontinuado. Foi então que retornou-se aos estudos pelos pesquisadores, em todo mundo, por necessidade e urgência, para o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o SARS-CoV-2, que, relativamente, ficou pronta rapidamente (cerca de um ano) (BBC NEWS BRASIL, 2020; SBT NEWS, 2020).

Em 17 de janeiro de 2021 no Brasil, sob autorização de uso emergencial pela Anvisa, foi recomendada a vacinação dos indivíduos, que era (e continua a ser) de suma importância para prevenir a infecção, desenvolvimento de formas graves da doença e mortes, principalmente em pessoas que se enquadram no grupo de risco, como hipertensos, diabéticos, entre outros (DUTRA, 2021). Além disso, a vacinação em massa é capaz de reduzir a ocorrência de novas variantes do coronavírus.

A vacina precisa ter comprovada uma eficácia mínima de 50%, para conseguir a aprovação regulatória da OMS. Portanto, diversas tecnologias foram utilizadas para o desenvolvimento das vacinas, podendo ser citadas as de mRNA, vetores virais, vírus inativados, DNA recombinante, subunidades de proteínas e vírus atenuados. Dentre as principais vacinas aprovadas (tabela 1) pela OMS, pode-se citar a desenvolvida pela Pfizer BioNTec e Moderna-NIH, que utilizam mRNA, sendo responsável por codificar variantes da glicoproteína de pico do SARS-CoV-2 e são encapsulados em nanopartículas lipídicas; A vacina da AstraZeneca, que utiliza um vetor adenoviral; A vacina da Sinovac utiliza vírus inativado; E por fim, a vacina da Johnson & Johnson, que utiliza vetor viral baseada em um adenovírus humano que foi modificado e é de dose única, contudo teve seu uso descontinuado pela OMS por causa do risco de complicações trombóticas (LAW *et al*, 2021).

Tabela 1. Principais vacinas desenvolvidas para covid-19.

Vacina	Mecanismo	Nº de Participantes	Eficácia
mRNA-1273 (Moderna)	RNA (incorporado em nanopartículas lipídicas) codifica uma variante da proteína spike SARS-CoV-2	30.420 (1:1 randomizado e placebo)	94,1% (11 vacinados vs 185 controles com covid-19)
BNT162b2 (BioNTech e Pfizer)	RNA (incorporado em nanopartículas lipídicas) codifica uma variante da proteína spike SARS-CoV-2	43.548 (vacina 1:1 randomizado e placebo)	95,0% (9 vacinados vs 169 controlados com covid-19)
ChAdOx1 nCoV-19 (AZD122; AstraZeneca e Universidade de Oxford)	Vetor de adenovírus de chimpanzé deficientes em replicação, contendo o comprimento total otimizado por códon de sequência de codificação da proteína de spike do SARS-CoV-2	23.848 (vacina 1:1 randomizado vs placebo)	70,4% [30 (0,5%) de 5.807 receptores de vacina vs 101 (1,7%) de 5.829 controles com covid-19]
CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Beijing, China)	Candidata a vacina inativada contra covid-19	600	A soroconversão foi observada em 114 (97,0%) de 117 no grupo de 3 ug, 118 (100,0%) de 118 no grupo de 6 ug e nenhum (0%) de 59 no grupo placebo
Vacina Sinopharm	Candidata a vacina inativada contra covid-19	448	Anticorpos neutralizantes foram detectados em 100,0% dos receptores

Fonte: Law *et al*, 2021. Adaptada.

De acordo com a OMS (2023), até a data de 4 de janeiro de 2023, o total de 13,1 bilhões de doses de vacinas foram administradas mundialmente. E, no Brasil, o total de 496,1 milhões de doses até esta data. Todavia, ainda é necessário continuar a investigação e pesquisa para descobrir potenciais medicamentos específicos para a covid-19, além de possíveis outros medicamentos que possam ser reposicionados, desde que tenham sua eficácia e segurança comprovados

através de estudos clínicos adequados. Também se faz necessária a contínua atualização das vacinas já existentes para a covid-19, para que também possam proteger as pessoas contra as novas variantes que surjam a partir de mutações do coronavírus, como foi o caso das variantes delta e ômicron, que levaram ao aumento de casos da doença (BRASIL, 2022B; O GLOBO, 2022).

Neste sentido, duas novas vacinas foram aprovadas recentemente (novembro de 2022) pela Anvisa, as chamadas vacinas bivalentes, desenvolvidas pela Pfizer. Estas vacinas proporcionam proteção contra mais de uma cepa do coronavírus, sendo a bivalente BA1 protegendo contra a variante original e variante ômicron BA1; enquanto a bivalente BA4/BA5 protegendo contra a variante original e variante ômicron BA4/BA5. O esquema vacinal proposto atualmente consiste de 2 doses da vacina “antiga” (monovalente) e 2 doses de reforço. As vacinas bivalentes farão parte das próximas doses de reforço, uma vez adquiridas e implementadas pelo SUS (BRASIL, 2022b; O GLOBO, 2022).

E ainda que as vacinas aprovadas pela Anvisa possam apresentar risco de reações adversas, mesmo que raras, os benefícios da vacinação superam os riscos.

2.2. METODOLOGIA

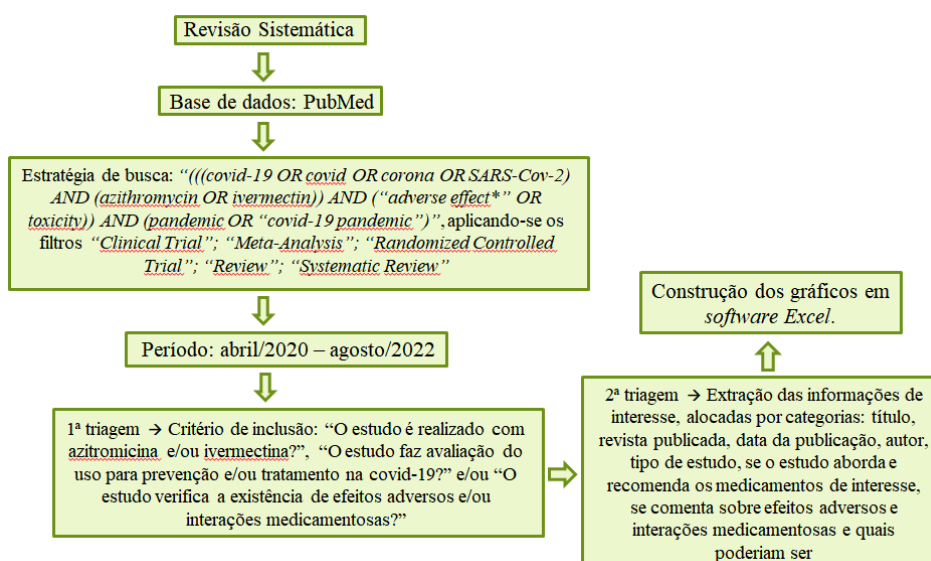
A construção do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, que subsidiou a síntese do conhecimento e posterior utilização dos resultados relevantes para discussão do tema proposto, que consistiu em analisar o uso da Azitromicina e Ivermectina na população durante a pandemia de covid-19.

Uma revisão sistemática da literatura consiste em um estudo secundário, com objetivo de agrupar estudos semelhantes, que são estudos primários e/ou secundários (ATALLAH, 1998).

Para tanto, o levantamento dos trabalhos foi realizado por meio de base de dados eletrônica: PubMed (National Library of Medicine). A busca compreendeu artigos que continham as seguintes palavras-chave: *covid-19*; *covid*; *corona*; *SARS-CoV-2*; *Azithromycin*; *Ivermectin*; *“Adverse effetc*”*; *toxicity*; *Pandemic*; *“covid-19 pandemic”*. Esboçou-se uma estratégia de busca, que consistia em *“(((covid-19 OR covid OR corona OR SARS-CoV-2) AND (azithromycin OR ivermectin)) AND (“adverse effect*” OR toxicity)) AND (pandemic OR “covid-19 pandemic”)*”, aplicando-

se os filtros “*Clinical Trial*”; “*Meta-Analysis*”; “*Randomized Controlled Trial*”; “*Review*”; “*Systematic Review*”. O período dos dados compreendeu abril/2020 – agosto/2022, que abrangeu mais ou menos o início da pandemia de covid-19 até o momento da realização da busca na base de dados, no dia 23 de agosto de 2022. Após a recuperação dos artigos foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos mesmos na planilha final e foi realizada a primeira triagem dos artigos, com base no título e resumo de acordo com os seguintes critérios: “O estudo é realizado com azitromicina e/ou ivermectina?”, “O estudo faz avaliação do uso para prevenção e/ou tratamento na covid-19?” e/ou “O estudo verifica a existência de efeitos adversos e/ou interações medicamentosas?”. Após, foi realizada a segunda triagem dos artigos, com base na leitura do texto na íntegra, e posterior extração das informações de interesse, que vão ao encontro com as categorias as quais foram alocadas, sendo elas: título, revista publicada, data da publicação, autor, tipo de estudo, se o estudo aborda e recomenda os medicamentos de interesse, se o estudo comenta sobre efeitos adversos e quais poderiam ser a respeito dos medicamentos de interesse, e por fim se o estudo comenta sobre interações medicamentosas e quais poderiam ser a respeito dos medicamentos de interesse (figura 6).

Figura 6. Esquematização da metodologia empregada no trabalho.



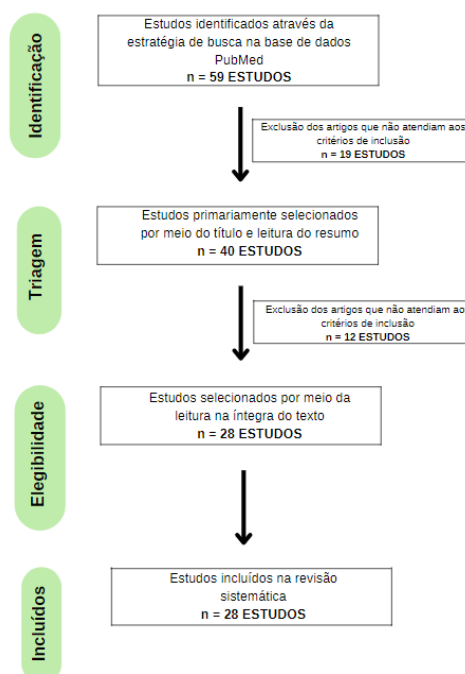
Fonte: A autora (2023).

Foram incluídos no trabalho os artigos dentro da faixa temporal estabelecida, dentro do idioma português e inglês, e obedecendo aos critérios já mencionados no parágrafo acima.

Em seguida, criou-se tabelas no *software Excel*, combinando-se as diferentes categorias, com posterior construção de gráficos, para melhor visualização dos resultados e discussão (figura 6).

A seleção dos estudos para a realização desta revisão sistemática ocorreu em quatro etapas, sendo elas: primeiro foi realizada a identificação dos estudos, de acordo com a pesquisa na base de dados e aplicando a estratégia de busca, sendo fornecido um total de 59; segundo foi realizada a triagem dos estudos identificados, através do título e leitura do resumo, sendo incluídos 40 estudos, com base nos critérios de inclusão e excluídos 19 estudos; terceiro foi realizado a elegibilidade dos estudos, através da leitura completa do texto, sendo incluídos 28 estudos, com base nos critérios de inclusão e excluídos 12 estudos; por fim, os 28 estudos foram incluídos para serem utilizados na revisão sistemática (figura 7).

Figura 7. Diagrama de fluxo de seleção dos estudos.



Fonte: A autora (2022).

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Eficácia da Azitromicina e Ivermectina

Primeiramente, cabe destacar o ano ao qual os estudos foram publicados, e assim, percebe-se pelo gráfico 1, até a data de 23 de agosto de 2022, que a maioria dos estudos encontrados na busca foram publicados no ano de 2020 (14 estudos), ano ao qual a pandemia foi declarada e as informações ainda eram primárias e talvez um pouco incertas, após segue-se 9 estudos publicados em 2021 e 5 estudos em 2022, sendo considerado um número pequeno em comparação ao decorrer de tempo, aproximadamente dois anos desde o “início” da pandemia. Dois anos representa um tempo significativo para aprimorar as investigações, pesquisas e afins, construindo estudos de qualidade e com maiores certezas para serem divulgados à comunidade científica. Entretanto, não é isso que é visto, a partir da pesquisa em uma base de dados confiável e de referência na área de saúde, como a PubMed, até a data de 23 de agosto de 2022. Então, pode-se sugerir que há um padrão de repetição em que ainda há informações escassas e até defasadas sobre o problema de pesquisa investigado neste trabalho. Contudo, sabe-se que os estudos sobre a temática não foram esgotados, pois após 23 de agosto de 2022 novos estudos podem ter sido publicados e inseridos nesta mesma base de dados, a depender da dinâmica de publicação das revistas científicas, em que estudos realizados em 2022 só sejam publicados em 2023.

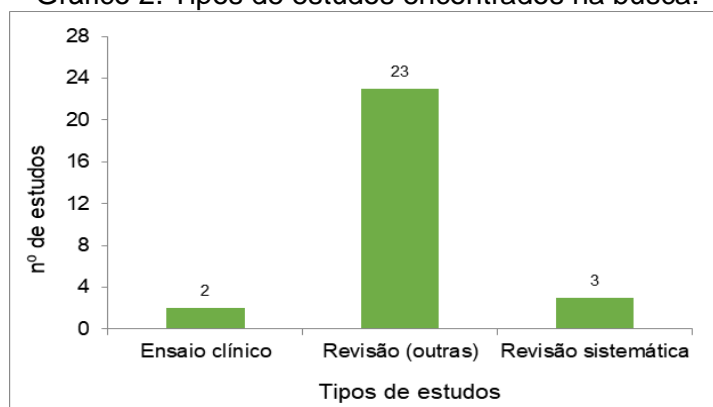
Gráfico 1. Ano de publicação dos estudos encontrados na busca.



A mesma lógica pode ser pensada quando avaliamos a quantidade de tipos de estudos encontrados na busca. A partir do gráfico 2, percebe-se que poucos ensaios clínicos (2) e revisões sistemáticas (3) foram encontrados, enquanto

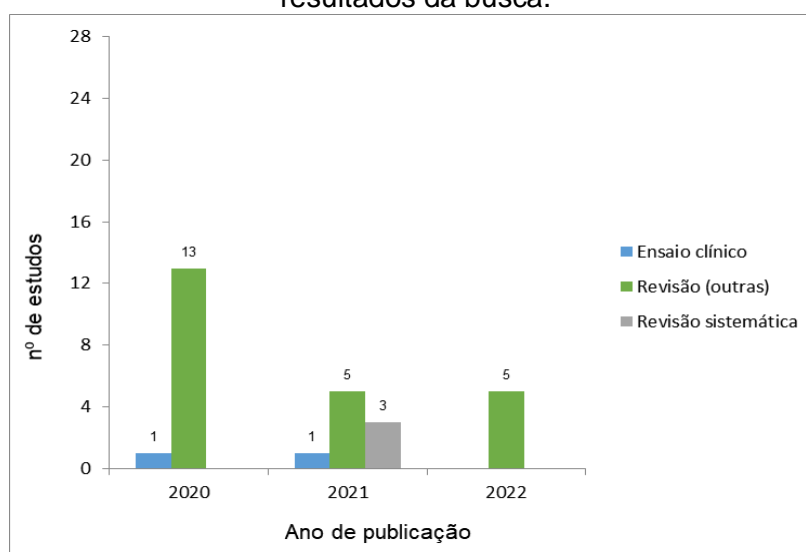
revisões (outras, 23) foram encontradas. O esperado e o ideal era que os tipos de estudos encontrados fossem em sua maioria ensaio clínicos e revisões sistemáticas, pois mesmo que o reposicionamento de medicamentos seja uma abordagem possível e mais rápida para identificar terapias eficazes, ela implica em encontrar novas indicações terapêuticas para os medicamentos já existentes e esse procedimento demanda a realização de ensaios clínicos de eficácia e segurança com protocolos padronizados (PAUMGARTTEN *et al*, 2020). Sabe-se que existem mais ensaios clínicos sobre os medicamentos em questão, pois vários ensaios são citados nos estudos de revisão utilizados para a construção do trabalho, entretanto não apareceram como resultado na busca, mesma que tenha sido realizada uma estratégia de busca que fornecesse o maior número de estudos possíveis. Outrossim, as revisões sistemáticas são um tipo de investigação científica, com seleção e análise crítica das informações, metodologia clara e explícita, avaliando e sintetizando criticamente os estudos primários e fornecendo um mapeamento das informações (amostragem) dentro de um universo. Estas características fornecidas por esse tipo de estudo é o que se buscou com a realização desse trabalho, por isso, esperava-se encontrar mais revisões do tipo sistemática. Os outros tipos de revisão que foram enquadradas na categorias “outras”, são: a narrativa, que não faz uso de critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise das informações, nem estratégia de busca elaborada, podendo a seleção e interpretação dos estudos serem subjetivas; e a integrativa, que tem o rigor metodológico que é visto nas revisões sistemáticas, mas que combina estudos de metodologias diferenciadas, como dados primários e secundários, aumentando as possibilidades de análise (UNESP, 2015).

Gráfico 2. Tipos de estudos encontrados na busca.



Assim, ao combinar as informações dos gráficos 1 e 2, tem-se o gráfico 3, que relaciona os tipos de estudos publicados por ano. Até 23 de agosto de 2022, nota-se que nos anos de 2020 e 2021 há a publicação de ensaios clínicos, mas apenas 2 ensaios, enquanto em 2022 não há nenhum. No ano de 2020 o número de revisões (outras) é mais alto e são revisões do tipo narrativa em sua maioria, o que pode estar relacionado à situação nova e crítica que o mundo estava passando. A leitura dos estudos na íntegra evidenciou que muitos destes tipos de revisões (outras) não apresentavam a metodologia descrita, o que é preocupante para a comunidade acadêmica devido ao alto risco de viés desse tipo de estudo. Contudo, sabe-se que os estudos sobre a temática não foram esgotados, mesmo que se tenha realizado uma estratégia de busca que fornecesse o maior número de estudos possíveis.

Gráfico 3. Relação entre os tipos de estudos publicados por ano, de acordo com os resultados da busca.



Para a AZT, dos 28 estudos encontrados na busca, até 23 de agosto de 2022, cerca de 24 a abordaram, ou seja, 85,7%. Dentre as informações mais importantes que se pode destacar são:

A AZT foi apontada para o tratamento da covid-19, primeiramente, com base nas funções que ela pode desempenhar e o uso em outras doenças que teve resultado positivo, e assim, poderia desempenhar o mesmo papel na covid-19. Dentre as funções que ela pode desempenhar, a principal delas, seria agir como um imunomodulador e anti-inflamatório em infecções respiratórias e a covid-19 é marcada por um quadro inflamatório decorrente de uma resposta imune

desequilibrada. Assim, a AZT pode inibir profilaticamente a invasão de patógenos via CD147, um receptor alvo de invasão para ligação; É um agente lisossomotrópico, aumentando o pH do endo e lisossomos e impedindo a replicação viral; aumenta a produção de interferon (IFN) durante as infecções virais, que subsequentemente está associada ao reconhecimento viral, e na covid-19 encontra-se diminuído; reduz a atividade da via NF-kB e consequentemente do inflamassoma NLRP3, diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias na fase aguda (IL-1b, IL-6, IL-8) e na fase crônica aumenta apoptose de neutrófilos, estresse oxidativo relacionado a inflamação e favorece o reparo tecidual após inflamação, com polarização de macrófagos para o perfil M2, que está relacionado ao perfil anti-inflamatório (FIRTH, 2020; PANI *et al*, 2020; MORRIS *et al*, 2020; FRANCYK, *et al*, 2022). Sendo assim, poderia impedir a replicação viral do SARS-CoV-2 e diminuir os efeitos inflamatórios desencadeados pela infecção.

Tendo em vista esse papel, foi testada a atividade frente a alguns vírus, demonstrando eficácia *in vitro* contra o vírus zika, através do aumento da via sinalização do INF tipo I e III, que posteriormente estimula outros genes para responder à infecção viral. Além disso, exibiu atividade antiviral *in vitro* contra outros vírus, como influenza H1N1, enterovírus e rinovírus. Como também pode suprimir *P. falciparum in vitro* e *in vivo* e aumentar a eficácia da CQ no tratamento da malária causada por esse mesmo patógeno (FIRTH, 2020; PANI *et al*, 2020; LI, 2020; SHUKLA, 2022). Entretanto, um estudo avaliou o uso de AZT para o MERS (também causada por um coronavírus) em estado crítico, não havendo diferença significativamente estatística nos parâmetros basais, tempo de internação e mortalidade (PANI *et al*, 2020; MACHIELS, *et al*, 2020).

O único ensaio clínico para AZT que apareceu na busca foi o de FURTADO *et al* (2020), que é o estudo denominado COALITION II, que surgiu a partir da necessidade de identificar que não haviam ensaios randomizados em pacientes com covid-19 grave, além das evidências sobre eficácia e segurança da AZT para covid-19 serem a partir de estudos de baixa qualidade. Somado a isso, o mesmo grupo realizou um ensaio semelhante, o COALITION I, para pacientes de covid-19 leve a moderado, em que verificou que AZT não foi eficaz no tratamento.

O COALITION II foi um ensaio clínico randomizado aberto, realizado em 57 centros no Brasil (total 397 pacientes, confirmados para covid-19), com pacientes de no mínimo 18 anos, internados com suspeita ou confirmação de covid-19 a menos

de 14 dias do início dos sintomas, com pelo menos um critério de gravidade, como por exemplo alto fluxo de cânula nasal e ventilação mecânica. Foram excluídos os que fizeram uso de macrolídeo e HCQ por mais de 48h antes do início dos sintomas e inscrição no estudo, possuía histórico de arritmia grave ou ECG com intervalo QTc de 480 ms ou mais. Os pacientes foram alocados em dois grupos, sendo o padrão + AZ e só o padrão, tendo a HCQ presente no tratamento padrão, durante 10 dias. Foram coletados dados clínicos dos pacientes até 7 dias após admissão ou alta, e visitas adicionais com 15 e 29 dias. A HCQ foi adicionada ao padrão, pois durante o momento que o estudo estava sendo projetado, as autoridades do Brasil recomendaram seu uso em covid-19 grave, com base evidências *in vitro* preliminares e a urgência de um tratamento (FURTADO *et al*, 2020).

Os resultados foram baseados em desfecho primário (medido em 15 dias em escala de 6 níveis, que ia do não internado -1- ao morte -6-) e secundários (o principal era mortalidade em 29 dias após randomização, mas havia a avaliação do estado clínico em escala de 6 pontos em 7 e 29 dias, tempo de permanência hospitalar, entre outros). Para o desfecho primário, no grupo AZT 42% morreram em 29 dias, enquanto que 40% no grupo controle. Entretanto, aos 7 dias após início dos sintomas as chances proporcionais de estar em um nível mais alto foi maior no grupo AZT. Já para o desfecho secundário, quanto ao número médio de dias sem ventilação mecânica, no grupo AZT foi de 0 dias enquanto para o grupo controle foi 1 dia; entre os dias médios de internação para os pacientes sobreviventes tem-se 26 para grupo AZT e 18 para grupo controle; para infecção secundária, foi 41% para grupo AZT e 36% grupo controle. 40% dos pacientes totais tiveram um evento adverso grave, sendo a proporção semelhante entre os grupos (42% AZ e 38% controle). Não houve diferença entre os grupos em relação ao prolongamento do intervalo QTc, principal efeito adverso relatado na literatura, sendo de 20% para AZT e 21% controle (FURTADO *et al*, 2020).

O estudo concluiu que a adição da AZT ao padrão de tratamento não foi eficaz na melhora do estado clínico dos pacientes com covid-19 grave, pois os pacientes dos dois grupos apresentaram parâmetros semelhantes. Esses achados reforçaram o encontrado no estudo COALITION I. Sendo assim, não recomendam o uso no tratamento, exceto em casos que há evidência de pneumonia bacteriana concomitante. Entretanto o estudo pode apresentar limitações tais como: o tamanho da amostra ser baseado em grande quantitativo de efeito, diferente dos outros

estudos positivos; uma pequena parcela do grupo controle quebra o protocolo e recebe macrolídeo em algum momento durante o estudo; e por ser um estudo aberto, pode ter levado a viés de notificação (FURTADO *et al*, 2020; SHUKLA, 2022). Além disso, a AZT não é avaliada individualmente, mas em conjunto com a HCQ.

Informações de outros ensaios clínicos podem ser destacadas, haja vista que foram abordadas nos estudos de revisão encontrados na busca. Dentre elas têm-se:

O estudo de Gautret *et al* (2020), principal estudo mencionado nos diversos estudos da busca e um dos primeiros realizados, foi o principal responsável pela popularização e grande incentivador sobre o uso da HCQ e AZT para tratar a covid-19, gerando vários impactos negativos sobre os medicamentos. Entretanto, o estudo foi retirado do periódico em que foi publicado, pois está sendo acusado de ser fraudulento por um dos autores ter tido má conduta científica (BAIMA, 2023). O estudo buscou avaliar o uso da AZT + HCQ ao controle (só HCQ), evidenciando que 100% dos pacientes foram curados com a combinação. Assim, 20 pacientes receberam HCQ 200 mg 3x/dia/10 dias, 6 pacientes deste grupo receberam também AZT 500mg no 1º dia e 250mg em mais 4 dias, e 16 pacientes foram controle. Após 6 dias, todos que receberam HCQ/AZT tiveram resultado negativo para o vírus por RT-PCR (BILBUL *et al*, 2020; PANI *et al*, 2020; LI, 2020; HOSSEN *et al*, 2020; MACHIELS *et al*, 2020; JUURLINK, 2020). Contudo, MACHIELS *et al* (2020) relata uma série de limitações metodológicas do estudo, como a medida de resultado escolhida (apenas redução da viremia); o grupo controle de pacientes ser composto por pacientes que recusaram o tratamento; incerteza de interpretações nos valores de carga viral; bem como pacientes que não tiveram a carga viral quantificada no início do tratamento; pequena população de estudo; o número de indivíduos perdidos no curso do estudo, e não necessariamente por óbito, entre outras. Além disso, Molina *et al* (2020), que realizou um estudo observacional prospectivo com o mesmo esquema terapêutico, com um total de 11 pacientes graves, evidenciou que não houve efeito benéfico. O autor destacou que a maioria dos pacientes apresentavam comorbidades e isso poderia influenciar. Portanto, nota-se uma contradição entre os estudos (PANI *et al*, 2020; KROKER, 2021; MACHIELS *et al*, 2020).

Após, mais dois estudos foram publicados sobre a eficácia da combinação de AZT/HCQ, o de Rosenberg *et al* (2020) e Mehra *et al* (2020). O primeiro, um estudo

de coorte multicêntrico retrospectivo com 1.438 pacientes hospitalizados, dos quais 735 dos quais receberam HCQ/AZT, não mostrou diferença significativamente estatística nas questões clínicas entre os grupos; e o segundo evidenciou que havia um risco aumentado de mortalidade. Nota-se novamente uma contradição entre os estudos (PANI *et al*, 2020).

Um outro estudo pode ser destacado investigando a eficácia da HCQ e AZT para o tratamento da covid-19. Este é estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado, com 665 pacientes hospitalizados com covid-19 leve a moderado confirmado e suspeito, divididos em três grupos, sendo o primeiro com 227 participantes recebendo tratamento padrão (glicocorticóide, imunomoduladores, antibióticos e antivirais), o segundo grupo com 221 participantes recebendo tratamento padrão + HCQ 400 mg 2x/dia/7dia, e o terceiro grupo com 217 participantes recebendo o mesmo que o grupo 2 mais a AZT 500 mg 1x/7dias. Foram confirmados 504 participantes com covid-19, logo, 87,8% foram incluídos no estudo. Após 15 dias de tratamento, avaliou-se o estado clínico dos pacientes por meio de uma escala ordinal de sete pontos, resultando em não haver diferença entre os grupos quanto à melhora clínica (KROKER, 2021; LAW *et al*, 2021).

Além disso, testes de HCQ com ou sem AZT realizados em macacos infectados com SARS-CoV-2 evidenciaram que os fármacos não diminuíram a carga viral nem promoveram eficácia de tratamento em infecções precoces, tardias ou profilaxia pós-exposição (KROKER, 2021).

Aliás, o estudo *RECOVERY*, com um total de 7.763 pacientes, foi realizado em pacientes hospitalizados com covid-19, sendo 2.582 pacientes aleatoriamente escolhidos para receber AZT 500 mg/1x dia por até 10 dias por via oral ou venosa e 5.181 pacientes para receber apenas os cuidados habituais. Como conclusão, não houve diferença na mortalidade em 28 dias, tempo de permanência e desfecho composto por ventilação mecânica invasiva ou morte, e com 15 dias, os resultados do grupo da AZT foram piores (SHUKLA, 2022).

Alguns pontos negativos a destacar-se dos ensaios clínicos citados nos estudos de revisão encontrados é que não avaliavam a eficácia da AZT isoladamente da HCQ, bem como a falta de padronização dos protocolos clínicos testados e limitações inerentes aos ensaios, como a quantidade de participantes por grupo, critérios de inclusão e desfechos analisados (MACHIELS *et al*, 2020; AGGARWAL *et al*, 2020; JUURLINK, 2020; VITIELLO, 2022).

Para a IVERM, dos 28 estudos encontrados na busca, até 23 de agosto de 2022, cerca de 10 estudos a abordaram, ou seja, 35,7%. Dentre as informações mais importantes que se pode destacar são:

A IVERM foi apontada para o tratamento da covid-19, primeiramente, com base na função antiviral que ela pode desempenhar e o uso em outras doenças virais que teve resultado positivo, e assim, poderia desempenhar o mesmo papel na covid-19. A atividade antiviral da IVERM deve-se a inibição dos receptores a/b1 de importina (IMP), que é responsável por se ligar à proteína N do vírus, e este complexo formado que será translocado para o núcleo através de poros nucleares e conduzirá as proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. Assim, a inibição destes receptores impede a replicação viral (OKUMUS *et al*, 2021; BADARY, 2021; HOSSEN *et al*, 2020; SHIRAZI *et al*, 2022; CHIU, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022).

Tendo em vista esse papel, foi testada a atividade frente alguns vírus, demonstrando a eficácia *in vitro* contra alguns vírus, como HIV-1, dengue, influenza e nilo ocidental (OKUMUS *et al*, 2021; HOSSEN *et al*, 2020; JAIN *et al*, 2021; CHIU, 2022).

O único ensaio clínico para IVERM que apareceu na busca foi o de Okumus (*et al*, 2021), que buscou realizar um ensaio clínico de fase 3, randomizado, cego e multicêntrico, realizado entre maio e setembro de 2020, com um total de 66 pacientes, 36 no grupo de estudo e 30 no grupo controle para avaliar a eficácia da IVERM em pacientes com covid-19 grave que não tivessem mutação para o gene CYP3A4 (que altera a metabolização da IVERM), em dois grupos de estudo, sendo o padrão de tratamento recomendado pelo órgão equivalente ao ministério da saúde local (Turquia), que era HCQ/ FAVIPIRAVIR/AZT (HCQ em dose de ataque de 2x400mg seguida de 2x200mg, por via oral, durante 5 dias; Favipiravir em dose de ataque de 2x1600mg seguida de dose de manutenção de 2x600mg, por via oral, total de 5 dias; e AZT em dose de 500mg no primeiro dia seguida de 250 mg/dia, por via oral, total de 5 dias) e o padrão/IVERM (solução preparada para uso enteral a 200 mcg/kg/dia por 5 dias) (OKUMUS *et al*, 2021).

Foram avaliados parâmetros laboratoriais e clínicos, como alterações de oxigenação, contagem de linfócitos, ferritina, D-dímero e PCR (proteína C reativa), em dois segmentos, sendo o primeiro ao final do tratamento com IVERM e o segundo no 5º após o final do tratamento. Os resultados foram que pacientes que

tiveram IVERM adicionado ao tratamento possuíram melhora clínica em relação ao grupo controle, mas não foi estatisticamente significativa. Da mesma forma, ao final do acompanhamento, as taxas de mortalidade foram menores no grupo de estudo quando comparado ao grupo controle, mas não estatisticamente significativa. A saturação de oxigênio periférica, que é abaixo dos níveis normais mesmo com a oxigenação nas condições desse grupo, aumentou nos dois grupos, mas no grupo de estudo foi maior significativamente. Houve aumento na contagem de linfócitos e diminuição da relação PNL/L (proporção de leucócitos polimorfonucleares para linfócitos) do grupo de estudo, sendo este último estatisticamente significativo. Esses dois parâmetros são indicadores de prognóstico. Os valores de D-dímero e PCR diminuíram significativamente e mais rápido no grupo de estudo, e a ferritina também diminuiu significativamente no grupo de estudo, enquanto no controle aumentou. Não foram relatados efeitos adversos no grupo de estudo quando em comparação ao grupo controle, exceto os que apresentaram mutação do gene CYP3A4, que apresentaram e foi grave. E não se verificou interações entre os medicamentos, mas acreditou-se ser ausente, pois não houve alteração dos parâmetros laboratoriais (OKUMUS *et al*, 2021).

O estudo sugere que IVERM possa ser usada no tratamento ou como uma opção adicional ao tratamento, mas deve-se verificar a existência da mutação no gene e/ou fazer o acompanhamento de perto do paciente para o caso de ocorrer efeitos adversos (OKUMUS *et al*, 2021).

Outras informações de ensaios clínicos podem ser destacadas, tendo em vista que foram abordadas nos estudos de revisão encontrados na busca. Dentre elas têm-se:

Law (*et al*, 2021) também cita um estudo em seu trabalho que direciona para o uso da IVERM. Trata-se de um estudo retrospectivo para investigar a eficácia do fármaco, com 280 pacientes com covid-19, sendo 173 tratados com IVERM e 107 não tratados, além da utilização em ambos os grupos de HCQ e/ou AZT. Concluiu-se que a mortalidade foi significativamente menor no grupo IVERM (13,3% e 24,5%) (LAW *et al*, 2021; SHIRAZI *et al*, 2022).

Segundo SHUKLA (2022) buscas *in silico* evidenciaram que a IVERM pode ligar-se, com afinidade variada, a uma variedade de proteínas alvo do SARS-CoV-2, incluindo a subunidade S2 da proteína S e a polimerase dependente de SARSCoV-2-DNA (RDRP) (SHUKLA, 2022).

O estudo de Caly (*et al*, 2020), principal estudo mencionado em alguns estudos da busca e um dos primeiros realizados para a covid-19, foi um estudo *in vitro* através do tratamento em única administração, avaliando a eficácia da IVERM frente à células Vero/hSLAM infectadas com SARS-CoV-2, tendo sido relatado redução da carga viral de 99,8% (redução de 5000x) após 48h de administração. Todavia, a dose que foi administrada foi uma alta dose, estando até 100 vezes maior que a dose convencional, que é 200 mg/kg (OKUMUS *et al*, 2021; HOSEN *et al*, 2020; JAIN *et al*, 2021; SHUKLA, 2022). Corroborando este resultado, um estudo utilizando modelos de murinos, que buscava avaliar a potencial eficácia da IVERM em cultura celular, o resultado não foi replicado. A maior concentração plasmática detectada em murinos foi de 186,7 ng/mL, correspondendo a 0,21 m/L, que é bem menor do que a concentração utilizada no ensaio de Caly. Portanto, não é provável que a utilização da IVERM em doses normais produza algum efeito sobre a infecção por SARS-CoV-2 e a utilização de doses consideravelmente altas podem provocar efeitos tóxicos (SHUKLA, 2022).

Alguns pontos negativos a destacar-se é a escassez de publicações de ensaios clínicos e estudos que abordam mais a fundo a eficácia da IVERM para o tratamento da covid-19, além também da falta de padronização dos ensaios clínicos e limitações metodológicas, como variações significativas nas doses administradas e populações de pacientes, assim como nos ensaios sobre a eficácia da AZT (BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022).

Em suma, dos 28 estudos encontrados na busca, para a AZT, 5 recomendaram o uso para o tratamento da covid-19, 8 não recomendaram o uso e 15 não emitiram opinião de recomendação (gráfico 4). Enquanto que para a IVERM, dos 28 estudos encontrados na busca, 1 estudo recomendou o uso para o tratamento da covid-19, 7 estudos não recomendaram e 20 estudos não emitiram opinião de recomendação (gráfico 5). Cabe ressaltar, que a grande maioria dos estudos encontrados na busca abordou a AZT, enquanto que para a IVERM poucos estudos abordaram, portanto vê-se que para a IVERM as informações para o uso no tratamento da covid-19 ainda são bem escassas. Para mais, quase todos os estudos que emitiram opinião de recomendação de uso do medicamento para o tratamento da covid-19 eram estudos publicados no ano de 2020, mais inicial da pandemia, que foram elaborados com menor qualidade e rigor científico, com muitas limitações e vieses, a maioria sem a metodologia descrita, e que em alguns casos baseava-se

em informações secundárias sobre os possíveis mecanismos de ação ao qual o medicamento realizava para outras doenças, bem como a atividade antiviral para outros vírus, ao qual se induzia que poderia ser aplicada ao SARS-CoV-2. Isto pode estar relacionado à escassez de informações sobre a doença, devido ao momento crítico e urgente desencadeado pelo novo vírus de forma que o controle regulatório sobre os estudos era menor (FURTADO *et al*, 2020).

Gráfico 4. Estudos que recomendaram o uso da AZT.

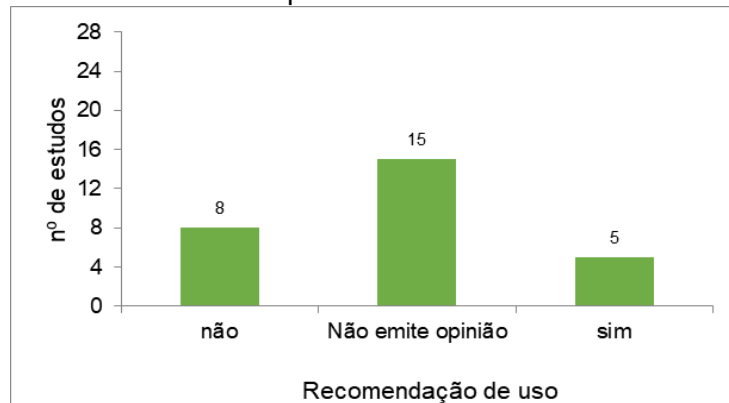
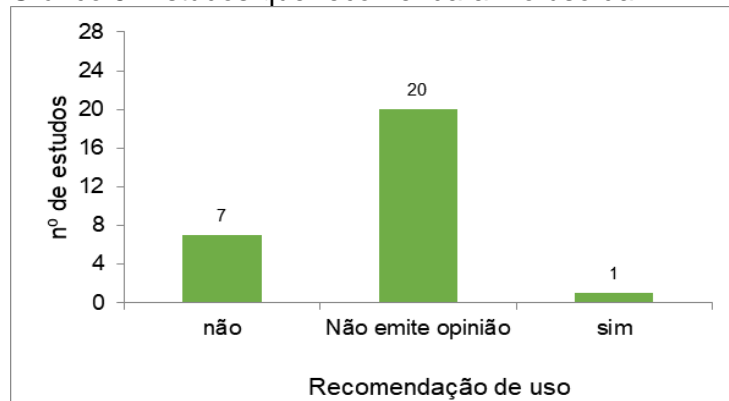


Gráfico 5. Estudos que recomendaram o uso da IVERM.



2.3.2. Efeitos adversos da Azitromicina e Ivermectina

As reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser compreendidas como um tipo de resposta a um medicamento, sendo de caráter prejudicial e não-intencional, ainda que o medicamento esteja sendo utilizado da forma correta e na dose normalmente indicada, em seres humanos, seja para profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento de doenças (BRASIL, 2003). Ela é inerente a todo e qualquer medicamento, por isso, deve sempre ser observada e relatada, pois pode ser incômoda e prejudicial.

Nos estudos encontrados na busca (n = 28 estudos), até 23 de agosto de 2022, cerca de 22 estudos relataram a ocorrência de efeitos adversos (EA) para a AZT, ou seja, 78,6%, enquanto que para a IVERM, cerca de 7 estudos relataram a ocorrência de EA, ou seja, 25,0%.

A AZT e IVERM já têm seu perfil farmacológico estabelecido, bem como os possíveis EA mais comuns de leve a grave. Entretanto, observou-se que a covid-19 pode afetar diversos sistemas orgânicos, e com isso, podendo alterar o perfil farmacológico, de segurança, assim como potencializar e/ou causar novos EA. Por isso, é de suma importância os estudos primários, como os ensaios clínicos, mesmo que o medicamento esteja em teste para o reaproveitamento, para que se possa avaliar todos esses parâmetros, como os EA, voltados especificamente para a covid-19 (FIRTH, 2020; BILBUL *et al*, 2020; BADARY, 2021).

Para a AZT foi relatado, mapeando-se as informações, segundo os estudos encontrados na busca, os seguintes potenciais EA, de acordo com o seu uso já estabelecido (gráfico 6 e 7):

- Efeitos no SN: dor de cabeça, tontura, vertigem, sonolência, ansiedade, delírio, reação agressiva, catatonia e depressão psicótica (FIRTH, 2020; BILBUL *et al*, 2020; VITIELLO, 2022);
- Efeitos cardiovasculares: taquicardia, prolongamento do intervalo QT, TdP e arritmias, principalmente em indivíduos que apresentam alguma síndrome congênita cardíaca (principalmente quando não diagnosticada), arritmia ou distúrbios eletrolíticos, como hipocalcemia e hipomagnesemia, que podem vir a alterar o intervalo QT, levando ao seu prolongamento, além de pacientes com doenças crônicas, como hipertensão, ou seja, indivíduos com alguma particularidade. Em alguns casos, pode acontecer também evolução para parada cardíaca e morte súbita cardíaca (FIRTH, 2020; BILBUL *et al*, 2020; DIAZ-AROCUTIPA, 2020; LI, 2020; CARRON *et al*, 2021; YAMIN, 2020; NAKSUK, 2020; HOSSEN *et al*, 2020; MACHIELS, 2020; AGGARWAL, 2020; JUURLINK, 2020; VITIELLO, 2022; CHIU, 2022; FRANCZYK *et al*, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022);
- Efeitos gastrointestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (FIRTH, 2020; BILBUL *et al*, 2020; LAW *et al*, 2021; VITIELLO, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022);

- Reações alérgicas: erupção cutânea, bolhas, descamação da pele, pustulodermia, angiodema, anafilaxia, febre associada e ardor nos olhos (NOBARI *et al*, 2021; VITIELLO, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022);
- Resistência antimicrobiana: que vem crescendo ao longo dos anos pelo amplo uso do medicamento e possíveis mutações dos microrganismos, como é o caso de resistência para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (FIRTH, 2020).
- Hepatotoxicidade: elevação das enzimas hepáticas, principalmente quando utilizado concomitantemente com outros medicamentos que causem o mesmo efeito (BILBUL *et al*, 2020; LAW *et al*, 2021; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022).

Gráfico 6. Efeitos adversos relatados nos estudos para a AZT.

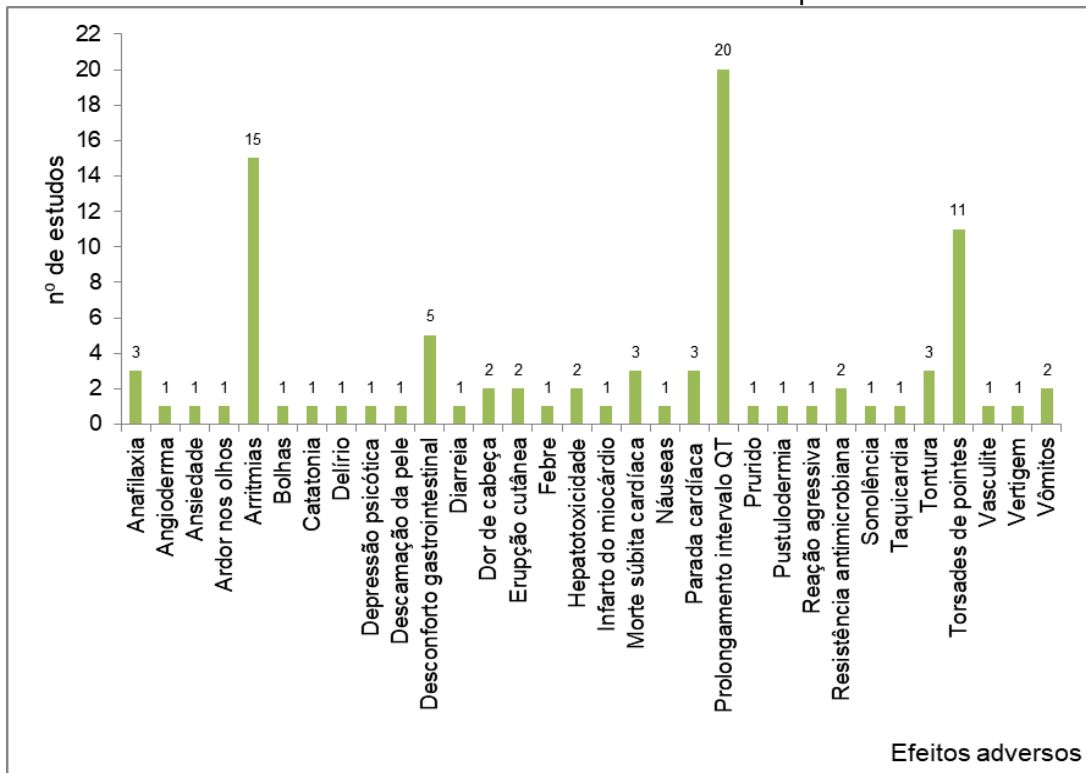
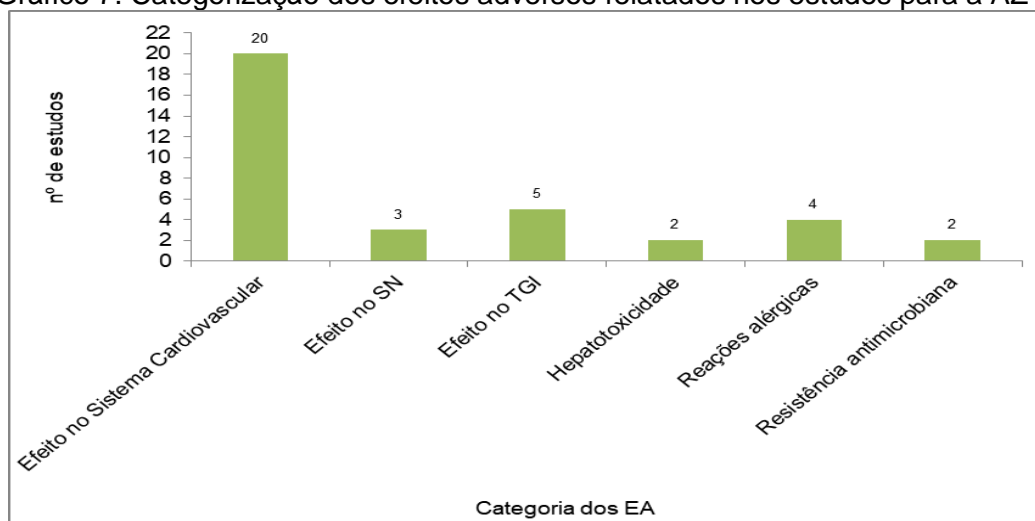


Gráfico 7. Categorização dos efeitos adversos relatados nos estudos para a AZT.



Agora, de acordo com alguns ensaios clínicos realizados que buscavam avaliar o uso da AZT para a covid-19, os principais EA relatados foram os efeitos cardiovasculares, principalmente prolongamento do intervalo QT, arritmias e Tdp. Mas também foram observados alguns casos de morte súbita cardíaca (PANI et al, 2020). Segundo DIAZ-AROCUTIPA (2020), que realizou uma revisão sistemática e meta-análise, de 47 estudos, totalizando 13.087 pacientes, a prevalência de prolongamento do intervalo QT foi de aproximadamente 10% em pacientes tratados com HCQ com AZT, além de aumentar o risco em 3 vezes quando comparada a nenhum tratamento. Ademais, MACHIELS (2020) relata sobre um estudo realizado em banco de dados em que HCQ e AZT em combinação ou separadamente contribuíram para o aumento do prolongamento do intervalo QT, incidência de Tdp e mortalidade.

Enquanto para a IVERM foi relatado, mapeando-se as informações, segundo os estudos encontrados na busca, os seguintes potenciais EA, de acordo com o seu uso já estabelecido (gráfico 8 e 9):

- Efeitos gastrointestinais: náuseas, vômito e diarreia (SHAH, 2021; LAW et al, 2021; CHIU, 2022; SHIRAZI, 2022);
- Reações alérgicas: erupção cutânea, coceira, prurido, anafilaxia, febre associada e conjuntivite (SHAH, 2021; CHIU, 2022; SHIRAZI, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022);
- Efeitos no SN: dor de cabeça, tontura, vertigem confusão, sonolência, depressão, psicose, ataxia e convulsões, hipotensão (principalmente ortostática),

ataxia, encefalopatia e coma (HOSSEN *et al*, 2020; CHIU, 2022; SHIRAZI, 2022; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022).

- Hepatotoxicidade: elevação das enzimas hepáticas, principalmente quando utilizado concomitantemente com outros medicamentos que causem o mesmo efeito (LAW *et al*, 2021; BARACALDO-SANTAMARÍA, 2022).

Gráfico 8. Efeitos adversos relacionados nos estudos para a IVERM.

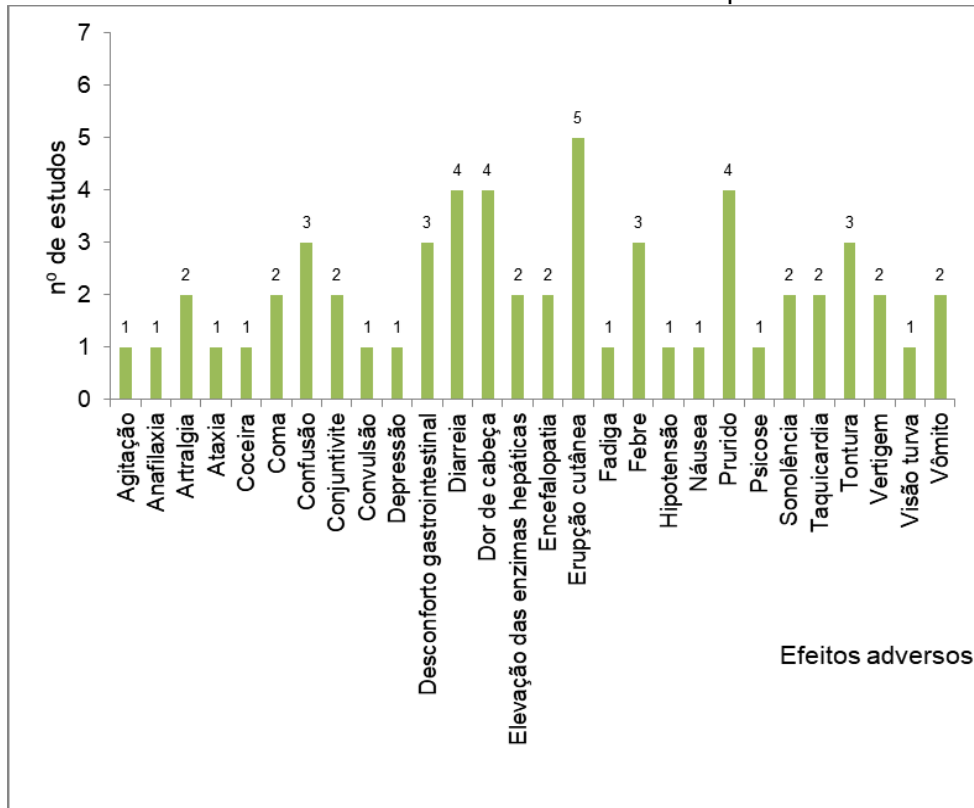
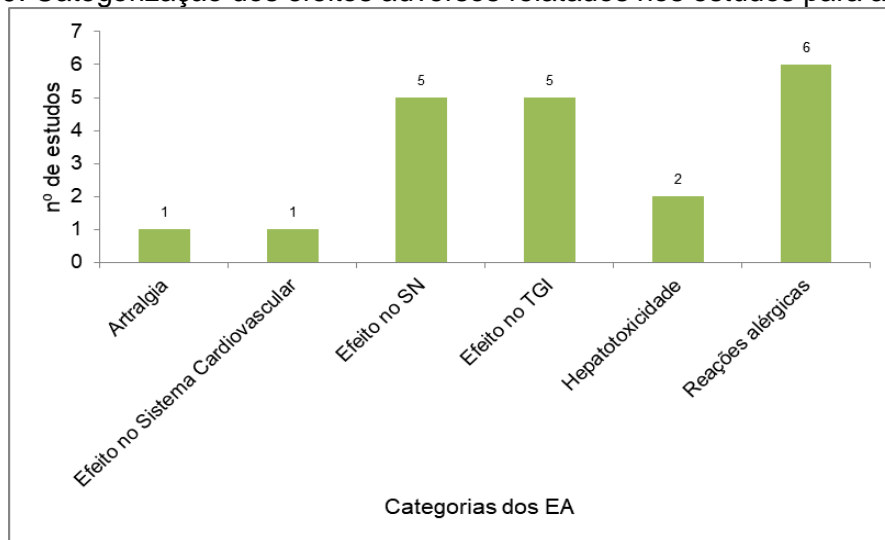


Gráfico 9. Categorização dos efeitos adversos relacionados nos estudos para a IVERM.



Agora, de acordo com CHIU (2022), comparando alguns ensaios clínicos realizados que buscavam avaliar a eficácia da IVERM para a covid-19, como foi o caso de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado entre julho e dezembro/2020, com 476 pacientes, os principais EA relatados foram dor de cabeça, tontura, náuseas e diarreia.

Um outro ponto importante que foi levantado por alguns estudos, tanto para a AZT como para a IVERM, é o fato de o indivíduo apresentar alguma mutação genética em genes específicos que participam do mecanismo farmacológico e/ou metabolização dos medicamentos em questão, e com isso, modificar a resposta do medicamento, aumentar as chances de ocorrência de EA e diminuir a sua segurança de uso. Por exemplo, a variação genética no gene ABCB1, que codifica o transportador de glicoproteína P, influencia diretamente na atividade deste transportador, e com isso, há uma alteração farmacocinética da AZT, com um pico de concentração plasmática menor ou maior que o esperado, pois a mesma depende do funcionamento adequado deste transportador (BADARY, 2021; TAKAHASHI *et al*, 2020; FRANCZYK *et al*, 2022). A IVERM, ao contrário, pode ter seu pico de concentração plasmática aumentado, pois também é substrato e potente indutor da glicoproteína P (BADARY, 2021; TAKAHASHI *et al*, 2020).

Essa questão deve ser levada em consideração, principalmente em populações em que há grande diversidade genética, pois pode predizer a eficácia, toxicidade, efeitos adversos, entre outras variáveis do medicamento em uso.

Portanto, a ocorrência de efeitos adversos mais graves é devido a uma superdosagem dos medicamentos; alteração nos perfis farmacocinéticos, levando ao seu acúmulo; bem como interações medicamentosas. Os EA são cessados após a descontinuação dos medicamentos (SHIRAZI, 2022).

2.3.3. Interações medicamentosas da Azitromicina e Ivermectina

As interações medicamentosas (IM) podem ser compreendidas como uma resposta farmacológica ou clínica, desencadeada pela utilização concomitante de determinados medicamentos e/ou alimentos, gerando um efeito diferente do que ocorreria com o uso individual dos medicamentos e/ou alimentos em questão. Assim, o efeito final desejado não é alcançado, sendo este aumentado ou diminuído,

ou seja, têm-se os efeitos adversos (BRASIL, 2003). A IM pode ser de leve a grave e gerar EA na mesma proporção, devendo-se ter um cuidado redobrado em indivíduos que fazem uso de vários medicamentos ao mesmo tempo (polifarmácia), como os idosos, pois aumenta a chance de ocorrência.

Nos estudos encontrados na busca (n = 28 estudos), até 23 de agosto de 2022, mapeando as informações, cerca de 14 estudos relataram a ocorrência de IM para os medicamentos em análise nesse trabalho, ou seja, cerca de 50,0%.

Para a AZT foram relatadas as seguintes IM (gráfico 10):

- Medicamentos psicotrópicos que podem prolongar o intervalo QT: como a AZT, muitos medicamentos psicotrópicos podem prolongar o intervalo QT, portanto o uso concomitantemente deve ser com cautela ou evitado, pois pode acontecer um sinergismo do EA. Dentre os medicamentos podem-se citar antidepressivos tricíclicos; inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como o citalopram; antipsicóticos típicos, como tioridazina e haloperidol, e atípicos, como ziprasidona e iloperidona (BILBUL *et al*, 2020; SHAH, 2021).

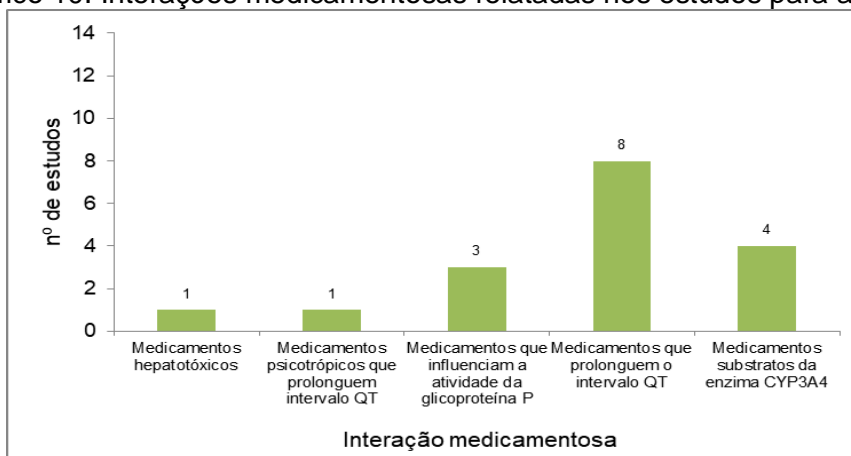
- Outras classes de medicamentos que podem prolongar o intervalo QT: como já mencionado no tópico anterior, mas abrangendo outras classes medicamentosas, como o anti-reumático HCQ; alguns antiarrítmicos de classe I e III, como amiodarona e sotalol; alguns opióides, como metadona e tramadol; alguns anestésicos, como o propofol e relaxantes musculares; alguns antibióticos, como as quinolonas; anti-histamínicos mais antigos; entre outros (BADARY, 2021; SHAH, 2021; CARRON *et al*, 2021; NAKSUK, 2020; HOSSEN *et al*, 2020; FRANCZYK *et al*, 2022).

- Medicamentos que influenciam a atividade da glicoproteína P: a glicoproteína P é um transportador ao qual a AZT faz uso para seu transporte pelas membranas biológicas, sendo assim, medicamentos que alterem o funcionamento desse transportador e que também são substrato irão afetar a concentração plasmática da AZT. Um desses medicamentos pode ser a IVERM, pois o mesmo faz uso desse transportador também, como é um potente indutor (BADARY, 2021; JUURLINK, 2020; FRANCZYK *et al*, 2022).

- Medicamentos hepatotóxicos: pode haver aumento das enzimas hepáticas, com efeitos tóxicos ao fígado. Podem-se citar alguns medicamentos psicotrópicos, como valproato, carbamazepina e antidepressivos tricíclicos (BILBUL *et al*, 2020).

- Medicamentos substratos da enzima CYP3A4: AZT é uma exceção dos macrolídeos que não é potente inibidor da enzima CYP3A4, então seu grau de interação é bem menor, sendo moderadamente e pode prejudicar a metabolização de outros medicamentos metabolizados por ela (NAKSUK, 2020; JUURLINK, 2020; FRANCZYK *et al*, 2022).

Gráfico 10. Interações medicamentosas relatadas nos estudos para a AZT.



Enquanto para a IVERM foram relatadas as seguintes IM (gráfico 11):

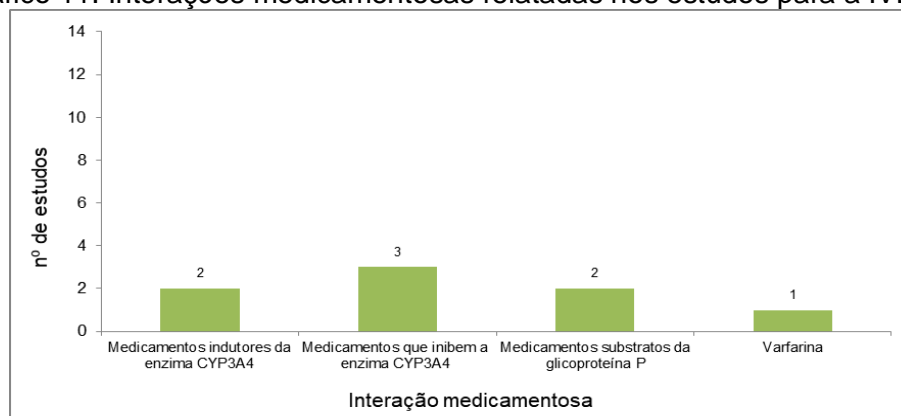
- Medicamentos substratos da enzima CYP3A4: a IVERM é metabolizada pela enzima CYP3A4, então medicamentos que são substratos desta enzima podem afetar sua metabolização, seja provocando a indução ou inibição da enzima, e com isso fazendo com que o medicamento não produza o efeito terapêutico desejado, ou seja, mais propenso a causar EA. Pode-se citar medicamentos como antimicrobianos macrolídeos (exceto AZT), que são inibidores da enzima CYP3A4; anticonvulsivantes, como carbamazepina, fenobartibal e fenitoína, que são indutores; antivirais, como o ritonavir, que também é utilizado no tratamento da covid-19; anti-hipertensivo como o diltiazem; antiemético como a cimetidina; entre outros (OKUMUS *et al*, 2021; BADARY, 2021; JAIN *et al*, 2021; SHIRAZI *et al*, 2022; CHIU, 2022).

- Medicamentos substratos da glicoproteína P: a glicoproteína P é um transportador ao qual a IVERM faz uso para seu transporte pelas membranas biológicas, além de ser um potente indutor da mesma, sendo assim, medicamentos que alterem o funcionamento desse transportador, como inibidores da atividade,

principalmente, irão afetar a concentração plasmática da IVERM, aumentando-a (OKUMUS *et al*, 2021; SHIRAZI *et al*, 2022).

- Varfarina (anticoagulante oral): de ocorrência rara e por mecanismo desconhecido, mas é capaz de aumentar o INR, que é a relação entre o tempo de protrombina do indivíduo e um valor padrão (SHAH, 2021).

Gráfico 11. Interações medicamentosas relatadas nos estudos para a IVERM.



Assim, pode-se fazer necessário o ajuste de dose dos medicamentos em uso ou evitá-los em alguns casos, haja vista a ocorrência destes tipos de IM, bem como a alteração que a própria covid-19 pode causar nos sistemas orgânicos e afetar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos (BILBUL *et al*, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De um total de 59 estudos fornecidos pela pesquisa, 28 foram selecionados para a construção desta revisão. Após a análise crítica desses estudos, pode-se compreender que os medicamentos AZT e IVERM não apresentam evidências suficientes de eficácia para o tratamento da covid-19 e por isso não devem ser utilizados. Além disso, a maioria dos estudos (23) eram revisões não sistemáticas, que apresentavam alguns ensaios clínicos, em que ambos poderiam ter alto risco de viés, podendo estar fornecendo informações tendenciosas para incorporar o medicamento como tratamento; bem como os ensaios clínicos citados nos estudos não aparecem na pesquisa realizada, que apenas forneceu 2 ensaios clínicos. Portanto, uma abordagem interessante que poderia ser realizada para avaliar a qualidade dessas revisões usadas para a construção deste trabalho seria a análise crítica de cada estudo que foi citado nessas revisões, quanto ao tipo de estudo, metodologia empregada, entre outras informações. Esta análise, por ser complexa e demandar mais tempo, não pôde ser realizada neste trabalho de conclusão de curso.

Outrossim, foram relatadas a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas com a utilização de ambos os medicamentos. Para a AZT, o principal efeito adverso relatado foi no sistema cardiovascular, como prolongamento do intervalo QT, arritmias e TdP; e quanto a interação medicamentosa, a principal relatada foi com medicamentos que prolonguem o intervalo QT. Para a IVERM, os principais efeitos adversos relatados foram reações alérgicas e efeitos no trato gastrointestinal e SN, como erupções cutâneas, dor de cabeça, diarreia e tontura; e quanto a interação medicamentosa, a principal relatada foi com medicamentos substratos da enzima CYP3A4.

Portanto, a análise realizada neste trabalho reforça a importância de uma avaliação adequada dos trabalhos publicados na literatura científica, avaliando criticamente a qualidade das evidências publicadas, sobretudo nos trabalhos de revisão. Nem tudo que é publicado deve ser usado como evidência, haja vista a falta de qualidade e confiabilidade da metodologia e dos dados fornecidos por alguns trabalhos. Com isso, faz-se necessário cada vez mais trabalhos que busquem, também, avaliar a qualidade das evidências que estão sendo utilizadas.

Cabe refletir também sobre o papel que farmacêutico desempenha na sociedade, tendo uma função importantíssima no cuidado cotidiano da população, bem como nesse contexto de pandemia, pois um dos seus principais objetivos é promover o uso racional de medicamentos, principalmente diante de situações críticas de saúde, como foi a pandemia de covid-19. Este profissional da saúde pode exercer a atenção farmacêutica (ou cuidado farmacêutico) frente às necessidades da população, seja através da atuação na atenção básica, ou em drogarias, hospitais, *home care*, dentre outros; difundindo informações seguras e orientando quanto ao uso racional e adequado dos medicamentos e seus efeitos indesejáveis, podendo evitar prejuízos à saúde, principalmente referente ao ato de automedicar-se.

4. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA SENADO. **Sancionada lei que autoriza o SUS a receitar remédios sem aval da Anvisa**, 22 março 2022. Disponível em:

<<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2022/03/22/sancionada-lei-que-autoriza-sus-a-receitar-remedios-sem-aval-da-anvisa>>. Acesso em: 1 dez. 2022.

AGGARWAL, G. *et al.* Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of coronavirus disease 2019. **The American Journal of Cardiology**, v. 128, p. 147-150, ago. 2020. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228893/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

ALMEIDA, J. O. *et al.* Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, 34 p., set. 2020. Disponível em:

<<http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>>. Acesso em: 30 nov.2022.

ASSIS, L. I. S. **Avaliação de possíveis interações medicamentosas do "kit covid-19" preconizado pelo ministério da saúde e entre medicamentos utilizados pelo grupo de risco**. 2020. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal do Mato Grosso, Campus

Universitário do Araguaia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Barra do Garças, 2020. Disponível em:

<<https://bdm.ufmt.br/bitstream/1/1826/1/Lucas%20Igor%20Silva%20Assis%20TCC.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2022.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Revisão Sistemática e Metanálises, em: evidências para melhores decisões clínicas**. São Paulo. 11 p., Lemos-Editorial, 1998. Disponível em:

<http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo_530.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2022.

AZITROMICINA: comprimido. Responsável técnico Andreia Cavalcante Silva. Goiás: TEUTO BRASILEIRO S/A, 2020. 1 bula de remédio (9 p.). Disponível em:

<https://buladeremedio.net/laboratorio_teuto_brasileiro_s_a/0/azitromicina/paciente>. Acesso em: 7 dez. 2022.

BADARY, O. A. Pharmacogenomics and covid-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs. **The pharmacogenomics journal**, v. 21, n. 3, p. 275-284, jun. 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542445/>>. Acesso em: 25 jun. 2022.

BAIMA, C. Francês defensor da cloroquina para covid-19 tem mais estudos sob suspeita. **Revista Questão de Ciência**, 4 janeiro 2023. Disponível em:

<<http://revistaquestaodeciencia.com.br/artigo/2023/01/03/medico-frances-defensor-da-cloroquina-para-covid-19-tem-mais-estudos-colocados-sob-suspeita>>. Acesso em: 23 jan. 2023.

BARACALDO-SANTAMARÍA, D.; PABÓN-LONDONO, S.; ROJAS-RODRIGUEZ, L. C. Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in covid-

19. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 13, 14 p., abr. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9039440/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

BBC NEWS BRASIL. **Coronavírus: como o mundo desperdiçou a chance de produzir vacina para conter a pandemia**, 10 abril 2020. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-52238530>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BBC NEWS BRASIL. **Covid-19: dificuldade de concentração e memória fraca podem durar meses após a infecção; entenda**, 20 março 2021. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-56337032>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BILBUL, M. *et al.* Psychopharmacology of covid-19. **Psychosomatics**, v. 61, n. 5, p. 411-427, set.-out. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232075/>>. Acesso em: 23 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, 1998. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html#:~:text=Contempla%20diretrizes%20e%20define%20prioridades,e%20desenvolvimento%20cient%C3%ADfico%20e%20tecnol%C3%B3gico>. Acesso em: 24 nov. 2022.

BRASIL. Anvisa. **RDC nº 140, de 29 de maio de 2003 (*)**. Brasília, 2002. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=24/09/2003&jornal=1&pagina=53&totalArquivos=88>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

BRASIL. Anvisa. **Anvisa aprova venda do medicamento Paxlovid em farmácias**, 21 novembro 2022 (a). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-venda-do-medicamento-paxlovid-em-farmacias>>. Acesso em: 30 dez. 2022.

BRASIL. Anvisa. **Anvisa aprova vacinas bivalentes para dose de reforço contra covid-19**, 22 novembro 2022 (b). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-vacinas-bivalentes-para-dose-de-reforco-contracovid-19>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde. Relatório da Conitec contraindica “kit covid”, reiterando posição do CNS**, 10 dezembro 2021. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2241-relatorio-da-conitec-contraindica-kit-covid-reiterando-posicao-do-cns>>. Acesso em: 1 dez. 2022.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, v.178, p., jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CARRON, J. *et al.* Clinical guidance for navigating the QTc-prolonging and arrhythmogenic potential of pharmacotherapy during the covid-19 pandemic. **Irish Journal of Medical Science**, v. 190, n. 1, p. 403-409, 2021. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335663/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

CARTA CAPITAL. **Hora da faxina**, 5 janeiro 2023. Disponível em: <<https://www.cartacapital.com.br/politica/hora-da-faxina-2/>>. Acesso em: 6 jan. 2023.

CARVALHO, F. R. S *et al.* Fisiopatologia da covid-19: repercussões sistêmicas. **UNESC em Revista**, v. 2, p. 170-184, 2020. Disponível em: <<http://200.166.138.167/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/245/83>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

CHIU, M. N.; BHARDWAJ, M.; SAH, S. P. Safety profile of covid-19 drugs in a real clinical setting. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 5, p. 733-753, maio 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8794611/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

DIAZ-AROCUTIPA, C.; BRANEZ-CONDORENA, A.; HERNÁNDEZ, A. V. QTc prolongation in covid-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 30, n. 6, p. 694-706, jun. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8251490/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

DUTRA, L. A. **Avaliação do uso da ivermectina como profilaxia contra covid-19: eficácia e consequência**. 2021. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Uberaba, Uberaba, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/1681/1/LEIDIANE%20ABADIA%20DUTRA.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

DRUGBANK. **DrugBank Database**, 24 novembro 2022a. Azithromycin. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00207>>. Acesso em: 24 nov. 2022.

DRUGBANK. **DrugBank Database**, 24 novembro 2022b. Ivermectin. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00602>>. Acesso em: 24 nov. 2022.

FERREIRA FILHO, A. S. **Indicação e uso da azitromicina no tratamento da covid-19: uma revisão integrativa**. 2021. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró, Mossoró, 2021. Disponível em: <<http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/0a1a940383a50194b0fb15fb75d724a9.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

FIRTH, A.; PRATHAPAN, P. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic. **European journal of medicinal chemistry**, v. 207, 10 p., ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434625/>>. Acesso em 23 ago. 2022.

FRANCZYK, B. *et al.* Will the use of pharmacogenetics improve treatment efficiency in covid-19?. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 6, 24 p., jun. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230944/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

FURTADO, R. H. M. *et al.* Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe covid-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **Lancet**, v. 396, n. 10256, p. 959-967, set. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836431/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

FREIRES, M. S.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a covid-19: Uma Revisão Integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, 10 p., jan. 2022. Disponível em: <https://redib.org/Record/oai_articulo3552958-resist%C3%Aancia-bacteriana-pelo-uso-indiscriminado-da-azitromicina-frente-a-covid-19-uma-revis%C3%A3o-integrativa>. Acesso em: 27 abr. 2022.

G1. Ministério da Saúde rejeita diretrizes da Conitec de não usar 'kit covid' para tratamento em pacientes no SUS, 21 janeiro 2022. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/coronavirus/noticia/2022/01/21/ministerio-da-saude-diretrizes-conitec-de-nao-usar-kit-covid-para-tratamento-em-pacientes-no-sus.ghtml>>. Acesso em: 1 dez. 2022.

G1. Molnupiravir: Anvisa aprova venda em farmácias de medicamento para o tratamento contra covid-19, 22 dezembro 2022. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/coronavirus/noticia/2022/12/22/molnupiravir-anvisa-aprova-venda-em-farmacias-de-medicamento-para-tratamento-contra-covid-19.ghtml>>. Acesso em: 30 dez. 2022.

HOSSEN, M. S. *et al.* A review on current repurposing drugs for the treatment of covid-19: reality and challenges. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, n. 10, p. 1777-1789, ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457893/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

IVERMECTINA: comprimido. Responsável técnico Carlos Alberto Fonseca de Moraes. São Paulo: EMS S/A, 2021. 1 bula de remédio (11 p.). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ivermectina>>. Acesso em: 7 dez. 2022.

JUURLINK, D. N. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. **CMAJ: Canadian Medical Association journal**, v. 192, n. 17, p. E450-E453, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207200/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

KROKER, A.; TIRZITE, M. Repurposed pharmacological agents for the potential treatment of covid-19: a literature review. **Respiratory research**, v. 22, n. 1, 27 p., nov. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8626754/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

LAW, M. F. *et al.* Gastrointestinal and hepatic side effects of potential treatment for covid-19 and vaccination in patients with chronic liver diseases. **World Journal of Hepatology**, v. 13, n. 12, p. 1850-1874, set. 2021. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727202/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

LI, C.; CHENG, G. Will hydroxychloroquine still be a game-changer for covid-19 by combining azithromycin?. **Frontiers in immunology**, v. 11, 7 p., ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426511/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>>. Acesso em: 23 jan. 2023.

LITTLE, C.; COSETTI, M. K. A narrative review of pharmacologic treatments for covid-19: safety considerations and ototoxicity. **Laryngoscope**, v. 131, n. 7, p. 1626-1632, jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491234/>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MACHIELS, J. D. *et al.* Reply to Gautret et al: hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for covid-19: what is the evidence and what are the risks?. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, 5 p., jul. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357524/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

MELO, J. R. R. *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da covid-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, 5 p. abr. 2021. Disponível em: <<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1350/automedicacao-e-uso-indiscriminado-de-medicamentos-durante-a-pandemia-da-covid-19>>. Acesso em: 25 abr. 2022.

MORRIS, G. *et al.* Can endolysosomal deacidification and inhibition of autophagy prevent severe covid-19?. **Life sciences**, v. 262, 15 p., out. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537668/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

NAKSUK, N.; LAZAR, S.; PEERAPHATDIT, T. B. Cardiac safety of off-label covid-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. **European Heart Journal Acute Cardiovascular Care**, v. 9, n. 3, p. 215-221, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235441/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

NOBARI, N. n. *et al.* A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in covid-19 patients. **Dermatologic therapy**, v. 34, n.1, 16 p., jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883102/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

O GLOBO. **Chegada de vacina bivalente renova combate a covid; tire suas dúvidas**, 13 dezembro 2022. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2022/12/covid-19-o-que-voce-precisa-saber-sobre-a-chegada-das-novas-vacinas-e-a-campanha-de-2023.ghtml>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

OLIVEIRA, L. A. DOS S. M. *et al.* Automedicação no Brasil durante a pandemia da covid-19 e o papel do profissional farmacêutico, uma revisão sistemática. **Research**,

Society and Development, v. 10, n. 11, 18 p., 07 set. 2021. Disponível em: <https://redib.org/Record/oai_articulo3446083-automedica%C3%A7%C3%A3o-brasil-durante-a-pandemia-da-covid-19-e-o-papel-do-profissional-farmac%C3%AAutico-uma-revis%C3%A3o-sistem%C3%A1tica>. Acesso em: 25 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Coronavirus (covid-19) Dashboard**, 4 janeiro 2023. Disponível em:<<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

PANI, A. *et al.* Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in covid-19 pathology. **International journal of antimicrobial agentes**, v. 56, n. 2, 6 p., jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286256/>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

PAUMGARTTEN, F. J. R. *et al.* Ensaio clínico para reposicionamento de medicamentos para covid-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas. **Revista Visa em Debate: sociedade, ciência e tecnologia**, v. 9, n. 2, p. 39-53, maio 2020.

PAXLOVID™: comprimido. Responsável técnico Andrea T. Nichele. São Paulo: Pfizer, 2022. 1 bula de remédio (34 p.). Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/files/Paxlovid_Profissional_de_Saude_12.pdf>. Acesso em: 30 dez. 2022.

SBT NEWS. **Covid-19: vacina chinesa tem estudos desde 2002**, 27 outubro 2020. Disponível em: <<https://www.sbtnews.com.br/noticia/sbt-brasil/152368-covid-19-vacina-chinesa-tem-estudos-desde-2002>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

SHAH, S. B; HARIHARAN, U.; CHAWLA, R. Common anti-covid-19 drugs and their anticipated interaction with anesthetic agents. **Journal of anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 37, n. 2, p. 160-170, abr./jun. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289657/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

SHARMA, A.; FAROUK, A. I.; LAL, S. K. Covid-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, 25 p., 29 jan. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572857/>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SHIRAZI, F. M. *et al.* Repurposing the drug, ivermectin, in covid-19: toxicological points of view. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 21, 11 p., fev. 22. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817475/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SHUKLA, A. K.; MISRA, S. Antimicrobials in covid-19: strategies for treating a covid-19 pandemic. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, 16 p., maio 2022. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2022-0061/html>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SILVA, C. C *et al.* Covid-19: aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo de Saúde**, v. 13, n. 3, 8 p., mar. 2021. Disponível em:<<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542/4310>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SOARES, K. H. D *et al.* Medidas de prevenção e controle da covid-19: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo em Saúde**, v.13, n.2, 11 p., fev. 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6071>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SOARES, G. EI-S.; SILVA, G. P.; GONÇALVES, A. P. M. Covid-19: estudo sobre suas manifestações teciduais sistêmicas. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, 2 p., set. 2022 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867022002355>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

TAKAHASHI, T. *et al.* Pharmacogenomics of covid-19 therapies. **NPJ genomic medicine**, v. 5, n. 35, 7 p., ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435176/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

UNESP. **Tipos de revisão de literatura**. Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista, Campus Botucatu, Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos, São Paulo, 2015. Disponível em: <<https://sistemas.fca.unesp.br/index2.php#!/biblioteca/normas-tecnicas/tipos-de-revisao-de-literatura/>>. Acesso em: 16 dez. 2022.

VITIELLO, A.; FERRARA, F. A short focus, azithromycin in the treatment of respiratory viral infection covid-19: efficacy or inefficacy?. **Immunologic Research**, v. 70, n. 1, p. 129-133, fev. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570229/>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

YAMIN, M.; DEMILI, A. U. Prevention of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in covid-19 patients. **Acta Medica Indonesiana**, v. 52, n. 3, p. 290-296, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/1507/pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2022.