

HIDROXICLOROQUINA E IVERMECTINA: UM PANORAMA COMPLETO E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE COVID-19

PEREIRA, I. S. ¹; SAMPAIO, M. G. V. ¹;

CENTRO UNIVERSITÁRIO CATÓLICA DE QUIXADÁ¹

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a pandemia de SARS-CoV-2 encontra-se em plena expansão e não há ainda medicamentos capazes de prevenir ou curar a doença. Há a hipótese de que hidroxicloroquina (HCQ) e ivermectina (IVM), se administradas simultaneamente, podem apresentar uma ação sinérgica para quimioprofilaxia e tratamento de COVID-19. O objetivo deste trabalho foi investigar a utilização de medicamentos antiparasitários no tratamento da COVID-19 e os efeitos adversos associados. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura construída a partir de periódicos indexados na base de dados PUBMED, com foco em artigos que abordassem fármacos antiparasitários com ação contra COVID-19. Os descritores utilizados foram: antiparasitic agents, COVID-19 drug treatment, SARS-CoV-2. Foram incluídos 14 artigos relevantes para o trabalho publicados entre 2012 e junho de 2020. **Resultados e Discussão:** No uso simultâneo de HCQ e IVM, HCQ se comportaria como uma barreira de primeiro nível, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira e a IVM poderia reduzir a replicação viral se o vírus entrasse na célula. Ambos os medicamentos são de baixo custo e não parecem ter uma interação entre drogas. Contudo, nenhum estudo *in vivo* foi realizado com a combinação dos dois medicamentos. **Conclusões:** SARS-CoV-2 possui alta transmissibilidade e como uma nova doença infecciosa, é difícil desenvolver uma vacina segura e eficaz em um curto período de tempo, sendo relevante a busca por medicamentos que sejam eficazes. Porém, há que se observar as doses seguras e efeitos adversos possíveis, como neurotoxicidade em IVM e cardiotoxicidade em HCQ.

Palavras-chave – Medicamentos antiparasitários; Efeitos adversos; Tratamento COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: It is known that the SARS-CoV-2 pandemic is in full expansion and there are still no drugs capable of preventing or curing the disease. there is a hypothesis that hydroxychloroquine (HCQ) and ivermectin (IVM), if administered simultaneously, may have a synergistic action for chemoprophylaxis and treatment of COVID-19. The aim of this study was to investigate the use of antiparasitic drugs in the treatment of COVID-19 and the

associated adverse effects. **Methodology:** This is a literature review based on journals indexed in the PUBMED database, with a focus on articles that addressed antiparasitic drugs with action against COVID-19. The descriptors used were: antiparasitic agents, COVID-19 drug treatment, SARS-CoV-2. 14 articles relevant to the work published between 2012 and June 2020 were included. **Results and Discussion:** In the simultaneous use of HCQ and IVM, HCQ would behave as a first-level barrier, preventing the virus from entering the host cell and IVM could reduce viral replication if the virus entered the cell. Both drugs are inexpensive and do not appear to have an interaction between drugs. However, no *in vivo* study has been conducted with the combination of the two drugs. **Conclusions:** SARS-CoV-2 has high transmissibility and as a new infectious disease, it is difficult to develop a safe and effective vaccine in a short period of time, and the search for drugs that are effective is relevant. However, safe doses and possible adverse effects, such as neurotoxicity in IVM and cardiotoxicity in HCQ, must be observed.

Keywords - Antiparasitic drugs; Adverse effects; COVID-19 treatment.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a pandemia de SARS-CoV-2 encontra-se em plena expansão e não há ainda medicamentos capazes de prevenir ou curar a doença. Com isso, estão em curso inúmeros estudos para avaliar a potencialidade de diversos fármacos contra COVID-19, onde alguns medicamentos são novos e outros já são utilizados para outras doenças, como é o caso dos antiparasitários hidroxicloroquina (HCQ) e ivermectina (IVM) (ZHANG e LIU, 2020; LU et al., 2020).

A HCQ é um medicamento antimalárico análogo da cloroquina, mas que apresenta menor toxicidade. Possui ação satisfatória em doenças como malária, artrite inflamatória, lúpus eritematoso sistêmico, urticária solar, entre outras. Já a IVM é um medicamento anti-helmíntico que possui uma ampla eficácia contra nematoides e muitos artrópodes (SILVA, et al., 2013).

Ambos os fármacos apresentaram propriedades antivirais contra SARS-CoV-2 *in vitro*. Com isso, há a hipótese de que HCQ e IVM, se administradas simultaneamente, podem apresentar uma ação sinérgica para quimioprofilaxia e tratamento de COVID-19. Há vários estudos *in vivo* para avaliar a eficácia de HCQ em infecções por SARS-CoV-2, com resultados preliminares satisfatórios, mas ainda não há estudos *in vivo* com IVM (PATRI, FABBROCINI, 2020).

O objetivo deste trabalho foi investigar a utilização de medicamentos antiparasitários no tratamento da COVID-19 e os efeitos adversos associados.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura construída a partir de periódicos indexados na base de dados PUBMED, com foco em artigos que abordassem fármacos antiparasitários com ação contra COVID-19. Os descritores utilizados foram: antiparasitic agents, COVID-19 drug treatment, SARS-CoV-2. Foram incluídos 14 artigos relevantes para o trabalho publicados entre 2012 e junho de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que HCQ pode bloquear a fusão do vírus com a célula hospedeira através da inibição de protease na clivagem de proteínas de pico da superfície do coronavírus, contribui também para a supressão da "tempestade de citocinas" responsável pela progressão da doença para síndrome do desconforto respiratório agudo, através de vários mecanismos, incluindo a redução de ativação e diferenciação de células T, bem como diminuição da produção de citocinas pelas células T e B (ZHOU, DAI, TONG, 2020).

Estudos recentes demonstraram ação antiviral da IVM contra SARS-CoV-2 isolado *in vitro*, no qual com uma dose única do medicamento foi possível controlar a replicação viral dentro de 24 a 48 horas. Os autores supõem que tais resultados são prováveis devido IVM atuar como inibidor na importação de proteína nuclear mediada por Importina- α/β responsável pela translocação de várias espécies virais, indispensáveis à sua replicação (CALY et al., 2020).

Nenhum estudo foi realizado *in vivo* com a IVM, pois são necessários mais ensaios clínicos que atestem a segurança e eficácia no uso contra COVID-19. Os níveis sanguíneos de IVM em doses terapêuticas seguras estão na faixa de 20 a 80 ng/ml, enquanto a atividade contra SARS-CoV-2 na cultura de células está na faixa de microgramas. Ainda sendo necessário derivar formulações ou análogos seguros que atinjam concentrações terapêuticas (GONZÁLEZ et al., 2012; HEIDARY, GHAREBAGHI, 2020).

Um possível efeito adverso da IVM que deve ser observado é a neurotoxicidade, que pode ser irrelevante com uma barreira hematoencefálica intacta, mas em pacientes com estado hiperinflamatório, a permeabilidade endotelial da barreira hematoencefálica pode aumentar e causar vazamento de fármacos no SNC, potencialmente causando danos (MÉNEZ, 2012; VARATHARAJ, GALEA, 2017; POYIADJI et al., 2020).

A HCQ apesar de seu perfil de segurança já atestado no uso de doenças dermatológicas e reumatológicas, há que se observar sua cardiotoxicidade em caso de uso prolongado em pacientes com condições médicas crônicas, como por exemplo disfunção renal, hepática ou imunosuprimidos. Existe ainda o risco de hemólise e supressão da medula óssea, tornando importante a monitoração da contagem de células sanguíneas (MENEZES, SANCHES, CHEQUER, 2020).

Com base nessas evidências há a hipótese de que HCQ e IVM podem atuar em conjunto para tratamento de COVID-19, onde HCQ se comportaria como uma barreira de primeiro nível, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira e a IVM poderia reduzir a replicação viral se o vírus entrasse na célula. Ambos os medicamentos são de baixo custo e não parecem ter uma interação entre drogas. Contudo, nenhum estudo *in vivo* foi realizado com a combinação dos dois medicamentos (SANZ-NAVARRO, DAUDEN, 2017; PATRI, FABBROCINI, 2020).

CONCLUSÕES

SARS-CoV-2 possui alta transmissibilidade e como uma nova doença infecciosa, é difícil desenvolver uma vacina segura e eficaz em um curto período de tempo, sendo relevante a busca por medicamentos que sejam eficazes. Porém, há que se observar as doses seguras e efeitos adversos possíveis, como neurotoxicidade em IVM e cardiotoxicidade em HCQ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CALY, L., DRUCE, J. D., CATTON, M. G., JANS, D. A., WAGSTAFF, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Res**, v. 178, 2020.

DUARTE, D. B., COELHO, L. J., NASCIMENTO, G. N. L. Atualidades da farmacoterapia da COVID-19. **Revista Desafios**, v.7, 2020.

GONZÁLEZ, C. A., SAHAGÚN, P. A. M., DIEZ, L. M. J., FERNÁNDEZ, M. N., SIERRA, V. M., GARCÍA, V. J. J. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. **AAPS J**, v. 10, n. 1, p. 42-46, 2012.

LU, C.; CHEN, M.; CHANG, Y. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020 in press.

MASTRANGELO, E. et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 8, p. 1884-1894, 2012.

MÉNEZ, C., SUTRA, J. F., PRICHARD, R., LESPINE, A. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in Mdr1ab (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. **PLoS Negl Trop Dis**. v.6, n.11, 2012.

MENEZES, C. R., SANCHES, C., CHEQUER, F. M. D. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para

tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? **J. Health Biol Sci**, v. 8, n.1, p. 1-9, 2020.

PATRI, A., FABBROCINI, G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? **Journal of the american academy of dermatology**, v. 82, n. 6, p. 221, 2020.

POYIADJI, N., SHAHIN, G., NOUJAIM, D., STONE, M., PATEL, S., GRIFFITH, B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. **Radiology**, 2020.

SANZ-NAVARRO, J., FEAL, C., DAUDEN, E. Treatment of Human Scabies with Oral Ivermectin. Eczematous Eruptions as a New Non-Reported Adverse Event. **Actas Dermosifiliogr**, v. 108, n. 7, p. 643-649, 2017.

SILVA, J. C., MARIZ, H. A., JÚNIOR, L. F. R., OLIVEIRA, P. S. S., DANTAS, A. T., DUARTE, A. L. B. P., PITTA, I. R., GALDINO, S. L., PITTA, M. G. R. Hydroxychloroquine decreases Th17- related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. **Clinics**, v. 68, n. 6, p. 766-771, 2013.

VARATHARAJ, A., GALEA, I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. **Brain Behav Immun**, v.60, p. 1-12, 2017.

ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **J. Med. Virol.** 92:479–490, 2020.

ZHOU, D., DAI, S. M., TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **J Antimicrob Chemother**, v. 75, n. 7, p. 1667-1670, 2020.