



UNIVERSIDADE TIRADENTES

**CAROLA FARIAS MELO
FLÁVIA ALVES DE MENEZES**

**A HEPATITE COMO RESULTADO DA INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA NO
TRATAMENTO COVID 19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aracaju-SE, Brasil

2021

**CAROLA FARIAS MELO
FLÁVIA ALVES DE MENEZES**

**A HEPATITE COMO RESULTADO DA INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA NO
TRATAMENTO COVID 19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Tiradentes – UNIT, pré-
requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr. Marcelo da Silva Nery

ORIENTADOR: DR. MARCELO DA SILVA NERY

Aracaju-SE, Brasil

2021

A HEPATITE COMO RESULTADO DA INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA NO TRATAMENTO COVID 19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Carola Farias Melo¹
Flávia Alves de Menezes ²
Marcelo da Silva Nery³

Resumo

Em dezembro de 2019 a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 vem provocando mundialmente, uma pandemia que está afetando milhões de pessoas e deixando centenas de milhares de mortos. Porém ainda não existe uma terapia medicamentosa que seja eficaz, quimioprevenção e com isso a utilização de medicamentos que já estão disponíveis no mercado com a esperança de tratar os sintomas causados por este vírus vem sendo usados. Os sintomas desse vírus são febre, tosse, dispneia, fadiga e mialgia com resultados laboratoriais. Contudo, ainda não existe um medicamento específico que seja aprovado para o tratamento de COVID-19, dessa forma a utilização de medicamentos de forma *off label* vem sendo usadas, porém o uso indiscriminado desses medicamentos vem provocando uma intoxicação hepática nos seus usuários. Todavia, este estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que possui o objetivo de reunir artigos científicos relacionados ao tema proposto para posterior análise de dados científicos utilizando as bases de dados *PUBMED* e *MEDLINE*. A pesquisa foi realizada entre os anos de 2017 e 2021 sendo selecionados um total de 34 artigos. Foi possível observar que existe uma preocupação referente ao tratamento medicamentoso da COVID-19 e que o uso indiscriminado dessas substâncias (cloroquina, ivermectina, azitromicina, etc) vem provocando uma hepatite medicamentosa. A COVID-19 ainda é uma doença que até o presente momento não possui medicamento específico para o seu tratamento, porém existe medicamentos que estão sendo utilizados para testar sua eficácia na prevenção ou profilaxia, ainda que não exista comprovação efetiva para sua eliminação.

Palavras-chave: COVID-19. Medicamentos. Intoxicação medicamentosa.

Abstract

In December 2019, COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus has been causing a worldwide pandemic that is affecting millions of people and leaving hundreds of thousands of people dead. However, there is still no drug therapy that is effective, chemoprevention and with that the use of drugs that are already available on the market with the hope of treating the symptoms caused by this virus has been used. Symptoms of this virus are fever, cough, dyspnoea, fatigue and myalgia with laboratory results. However, there is still no specific drug that is approved for the treatment of COVID-19, so the use of off-label drugs has been used, but the indiscriminate use of these drugs has been causing liver poisoning in its users. However, this study is an integrative literature review, which aims to gather scientific articles related to the proposed theme for further analysis of scientific data using the PUBMED and MEDLINE databases. The research was carried out between the years 2017 and 2021 and a total of 34 articles were selected. It was possible to observe that there is a concern regarding the drug treatment of COVID-19 and that the indiscriminate use of these substances (chloroquine, ivermectin, azithromycin, etc.) has been causing drug hepatitis. COVID-19 is still a disease that until now has no specific medication for its treatment, but there are medications that are being used to test its effectiveness in prevention or prophylaxis, even though there is no effective evidence for its elimination.

Key words: COVID-19. Medicines. Drug intoxication.

1. INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, a COVID-19 causada pelo vírus SARS CoV-2 vem se espalhando mundialmente, afetando milhões de pessoas e deixando centenas de milhares de mortos. Com a inexistência de uma terapia eficaz, quimioprevenção e vacinação que vem sendo aplicada paulatinamente, está sendo visado a utilização imediata de medicamentos que já estão disponíveis no mercado com a esperança de tratar os sintomas causados por este vírus que vem causando a pandemia (ANNWEILER et al., 2020).

Os sintomas que vem persistindo nos pacientes com a COVID-19 são febre, tosse, dispneia, fadiga e mialgia com resultados laboratoriais que consistem principalmente em linfopenia e aumento de biomarcadores inflamatórios. Contudo, ainda não há medicamento aprovado para o tratamento de COVID-19 e basicamente esforços estão sendo realizados para gerenciar pacientes com cuidados de suporte (NOURIAN et al., 2020). Existe uma necessidade imediata de um tratamento que seja seguro e eficaz, isso vem encorajando pesquisadores a iniciar ensaios clínicos que possam avaliar a eficácia de medicamentos atinjam as proteínas virais, a via de entrada viral ou as vias regulatórias imunológicas seu uso em combinações para COVID-19 (ELALFY et al., 2021).

A utilização de medicamentos que não sejam para um determinado tratamento é denominado de uso off label e por ainda não haver um medicamento específico para o tratamento da COVID-19, alternativas medicamentosas já existentes, com estudos *in vitro* estavam sendo utilizadas, a exemplo da cloroquina. Uma vez que esse medicamento é utilizado para tratar artrite reumatóide e lúpus eritematoso, onde foi especulado que por ser ter eficácia *in vitro*, possivelmente poderia ser usado *in vivo* (LI et al., 2020). No Brasil, os medicamentos mais difundidos para o uso foram a cloroquina ou hidroxicloroquina e a ivermectina, que, por serem medicamentos de venda livre causou uma procura intensa nas farmácias e drogarias. Não somente, outras substâncias como azitromicina, prednisona, zinco, vitamina D, vitamina C também foram procuradas continuamente a fim de tratar ou curar a COVID - 19.

Contudo, com essa informação, a auto medicação e conseqüentemente a possibilidade de acontecer uma hepatite medicamentosa é de grande incidência. Os casos de hepatite medicamentosa relacionada a medicamentos usados para tratar a

COVID-19 tem se tornado um grande problema, pois além de tratar as ocorrências causadas pelo SARS-CoV-2, pode ocorrer comprometimento do fígado (LENTI et al., 2020). Tendo em vista uma alta incidência de hepatite medicamentosa oriunda de medicamentos utilizados de forma indiscriminada, mais especificamente na COVID-19, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma revisão de literatura que aborde a intoxicação medicamentosa provenientes ao tratamento ou prevenção da COVID-19.

2. METODOLOGIA

Este estudo se caracteriza por ser uma revisão integrativa de literatura, pautado em artigos publicados no período entre 2016 e 2021, subsidiada pelas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA* (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

A presente pesquisa foi fundamentada pela definição do tema e a sua subsequente delimitação, a partir da qual, caracterizou-se a primeira etapa do processo de pesquisa, representada pela elaboração da pergunta de norteadora: “O uso irracional de medicamentos *off label* para o tratamento da COVID-19 poderá resultar na hepatite medicamentosa?”

A partir de então, foi adotada a metodologia PICOS, com a devida adaptação, em função do leiaute das respectivas bases de dados utilizadas neste estudo. Neste método, o preenchimento de cada letra é dado por palavras-chaves. O “P” designa palavras-chaves para o paciente, doença estudada, condição particular e problema de saúde, “I” palavras-chaves para exposição, intervenção (terapêutica, preventiva, diagnóstica, prognóstica), o “C” palavras-chaves para grupo controle e comparação, o “O” palavras-chaves para os resultados e o desfecho, e o “S” a definição do tipo de estudo do trabalho (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Para elaboração da chave de busca, utilizou-se os seguintes descritores, indexados na *Medical Subject Headings (MeSH)*, para compor a metodologia PICOS, utilizando-se os operadores booleanos AND e OR, para estabelecer o elo de ligação com os descritores, os quais resultou na seguinte chave de busca, utilizada na coleta inicial de artigos científicos. Este trabalho foi realizado através de consultas de artigos científicos no período de março de 2021 a maio de 2021 por meio das seguintes Bases de Dados: *National Library of Medicine (PubMed)* e o Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*MEDLINE*).

A coleta e seleção de dados a partir dos artigos foram realizadas por dois

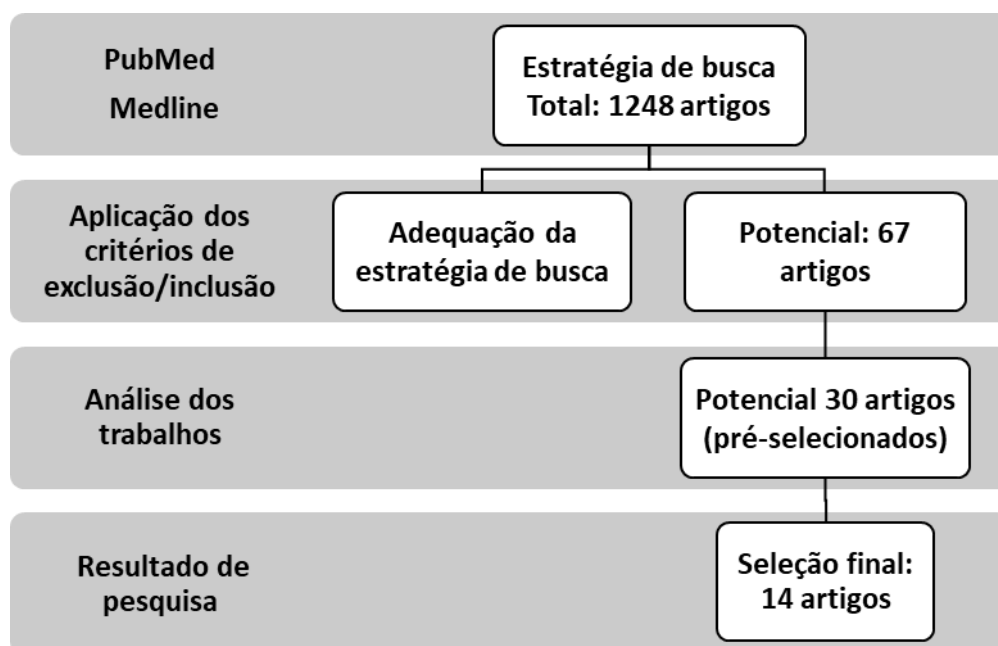
pesquisadores de forma independente (CFM¹; FAM²), inicialmente por leitura dos títulos e resumos. Um terceiro pesquisador (MSN³, orientador do estudo) foi destinado para resolução de conflitos durante esta etapa da coleta.

Os resultados obtidos a partir da aplicação da chave de busca combinada culminou na identificação de uma amostra inicial com 1248 artigos. Desta forma, tornou-se evidente a necessidade de refinamento da pesquisa, visando delimitar o escopo, o qual foi alcançado a partir da elaboração de uma nova chave de busca: ((*chloroquine*) OR (*hydroxychloroquine*) OR (*azitromicine*) OR (*prednisone*) OR (*ivermectine*)) AND (*hepatitis*) AND ((*sars-cov-2*) OR (*covid*)) AND (*medicine*). Nesta fase, foram encontrados 25 registros, considerando os critérios de inclusão com textos completos e de acesso livre, nos últimos 5 anos e escritos em inglês e português. Esta estratégia permitiu um direcionamento ainda maior e plenamente aderente ao tema disposto neste trabalho.

Para o *MEDLINE* foi usada uma chave de busca simplificada, excluindo-se as descritores correspondentes aos fármacos ((*hepatitis*) OR (*hepatotoxic*)) AND ((*sars-cov-2*) OR (*covid*)) AND (*medicine*), resultando na identificação de 42 resultados, considerando os mesmos critérios de inclusão.

A partir da leitura dos resumos, foram inicialmente excluídos os artigos que se afastavam do escopo da pesquisa, resultando na seleção de 30 artigos, conforme disposto no fluxograma (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma representando a seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Autores da pesquisa (2021)

Em etapa subsequente, estes artigos foram lidos na íntegra visando uma análise criteriosa desta amostra. Ao final, com a aplicação dos critérios de exclusão como: trabalhos duplicados ou que não respondiam adequadamente a pergunta norteadora, foram obtidos 14 artigos, os quais foram utilizados no presente trabalho.

Por se tratar de um estudo subsidiado por fontes secundárias, ele não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, foram seguidas as prerrogativas da resolução nº 510/2016.

A presente pesquisa foi fundamentada nas normas da ABNT 10.520 e 6023, onde se pode extrair as exigências necessárias para realização de citações e referências e na lei 12853/2013 que regulamenta os direitos autorais.

Após a conclusão da etapa de análise, cada trabalho foi verificado quanto à sua plena correspondência ao método PICOS (figura 1). Porém, sem alterações quanto às estratégias de buscas dos estudos, garantindo redução de viés de seleção dos artigos incluídos.

A partir da seleção da amostra final, os artigos selecionados foram fichados individualmente, contemplando os objetivos e desfecho de cada publicação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca nas bases de dados, com os referidos descritores e aplicação dos seguintes filtros: Texto completo disponível, no idioma português e inglês, publicados entre os anos de 2017 e 2021, foram encontradas 34 produções. A análise dos artigos foi realizada a partir da leitura do resumo, excluindo-se uma parcela das publicações e posteriormente, leitura integral do texto, onde foi selecionada a quantidade de 14 publicações para utilização na presente revisão de literatura (Quadro 1). Os artigos do presente estudo abrangem assuntos diversificados acerca de a intoxicação medicamentosa na COVID-19. Nos tópicos seguintes foram abordados, majoritariamente, assuntos acerca da doença causada pelo Sars-CoV-2, os efeitos e toxicidade da hidroxicloroquina e ivermectina e a utilização de outras drogas para o tratamento da COVID-19.

Quadro 1 - Descrição dos artigos selecionados na pesquisa

Ano	Autores	Título do trabalho	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
2020	LENTI et al.	Impact of COVID-19 on liver function: results from an internal medicine unit in Northern Italy	Unicêntrico, retrospectivo e observacional,	Descrever as características clínicas de uma coorte de pacientes com COVID-19 internado em uma enfermaria de medicina interna de um hospital universitário de referência terciário. Descrever o impacto da COVID-19 em uma subcoorte de pacientes afetados por doença hepática crônica	importância de monitorar a função hepática em pacientes COVID-19 hospitalizados, não apenas para o possível risco de desenvolver insuficiência hepática aguda, acesso precoce ao intensivo unidade de cuidados, monitorar testes de função hepática em todos os COVID-19
2020	ORLY et al.	Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same	Descritivo	Mostrar o agravamento das funções hepáticas frente aos biomarcadores nos pacientes com Covid-19	A importância da avaliação dos biomarcadores hepáticos para monitoramento de suas funções.
2020	ONCHONGA et al.	Assessing the prevalence of self-medication among healthcare workers before and during the 2019 SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Kenya	Tansversal	Avaliar a prevalência da automedicação antes e durante o surto da pandemia COVID-19 entre profissionais de saúde e seus sintomas associados.	A prevalência geral de automedicação aumentou de 36,2% antes da pandemia para 60,4%. As análises mostraram que mostraram que os participantes que praticam atividades físicas, trabalham durante o dia e são saudáveis

					foram menos probabilidade de se automedicar.
2020	ANNWEILER et al.	COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled tria	O estudo COVIT-TRIAL é um estudo aberto, multicêntrico, randomizado e controlado de superioridade	Comparar o efeito de um único alta dose oral de colecalciferol versus uma única dose oral dose padrão de colecalciferol em 14 dias para todas as causas taxa de mortalidade em idosos infectados com SARS-CoV-2 com maior risco de piora.	Suplementação de vitamina D em altas doses pode ser um tratamento eficaz, bem tolerado e fácil e imediatamente acessível para COVID-19, cuja incidência aumenta drasticamente e para os quais não há atualmente nenhum tratamento validado cientificamente
2020	LING et al.	High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study	Observacional transversal multicêntrico retrospectivo	Verificar se a mortalidade de COVID-19 foi afetada pelos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), status de vitamina D, ou terapia com colecalciferol, e para elucidar quaisquer outros preditores da mortalidade da COVID-19	Neste estudo observacional, o tratamento com terapia de reforço de colecalciferol, independentemente dos níveis séricos basais de 25 (OH) D, parece ser associado a um risco reduzido de mortalidade em pacientes internados agudos com COVID-19. Avançar trabalho com grandes estudos populacionais precisa ser realizado para determinar a 25 (OH) D sérica adequada níveis, bem como ensaios clínicos multidoses de terapia com colecalciferol para

					avaliar a eficácia máxima.
--	--	--	--	--	----------------------------

2020	ZHENGA, et al.	SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Novaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial	Ensaio randomizado, aberto, de grupo paralelo	Observar os efeitos antivirais de Novaferon em COVID-19. Nós primeiro determinamos se Novaferon foi capaz de inibir SARS-CoV-2 no celular nível, e subsequentemente conduzido um ensaio randomizado, aberto, de grupo paralelo para explorar os efeitos antivirais de Novaferon em COVID-19 pacientes, observando as taxas de depuração SARS-CoV-2	A Novaferon exibiu efeitos anti-SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> e em pacientes COVID-19. Estes dados justificaram uma avaliação mais aprofundada da Novaferon.
2020	RAHMANIA et al.	Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial	Ensaio clínico, Randomizado	Realizar um ensaio clínico randomizado aberto, verificar a eficácia e segurança de IFN β -1b no tratamento de pacientes com CoVID-19 grave foram avaliados.	O IFN β -1b foi eficaz em encurtar o tempo para melhora clínica sem eventos adversos graves em pacientes com COVID-19 grave. Além disso, admissão na UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva diminuiu após a administração de IFN β -1b. Embora a mortalidade em 28 dias tenha sido menor no grupo IFN, mais

2020	WANG et al.	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	Randomizado	Realizar um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico em dez hospitais em Hubei, China	Neste estudo de pacientes adultos internados no hospital por COVID-19 grave, remdesivir não foi associado com benefícios clínicos estatisticamente significativos. No entanto, a redução numérica no tempo para melhora clínica em aqueles tratados anteriormente requerem confirmação em estudos maiores.
2020	NOURIAN et al.	Efficacy and safety of sofosbuvir/ ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial	Ensaio clínico, randomizado, aberto	Verificar a eficácia e segurança de Sofosbuvir/ ledipasvir onde foram avaliadas no tratamento de pacientes com leve a COVID-19 moderado.	Adicionado ao padrão de atendimento, Sofosbuvir/ ledipasvir acelerou o tempo para a resposta clínica. No entanto, taxa de resposta clínica, duração de internação e internação na UTI e mortalidade em 14 dias não foram diferentes. Nenhum evento adverso significativo foi detectado. Mais ensaios clínicos randomizados com tamanhos de amostra maiores são necessários para confirmar a eficácia e

					segurança do SOF /LDP no tratamento de COVID-19.
2020	PONZIANI et al.	Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients	Descritivo	Descrever a evolução do envolvimento do fígado durante a infecção por SARS-CoV-2 e seu efeito no curso clínico e na mortalidade	Em pacientes positivos para SARS-CoV-2 sem crônicas graves pré-existentes doença hepática, anormalidades no teste hepático basal estão associadas ao risco de admissão na UTI e tendem a se normalizar com o tempo. O valor de pico de ALP pode ser preditivo de um pior prognóstico
2021	JUNG et al.	Effect of hydroxychloroquine pre-exposure on infection with SARSCoV-2 in rheumatic disease patients: a population-based cohort study	Estudo de coorte retrospectivo de base populacional	Determinar se o HCQ teve um efeito preventivo na doença coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes com doença reumática que estavam tomando HCQ	O uso profilático de HCQ em uma dose usual não preveniu COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas
2021	JAMALI et al.	Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-	Ensaio aberto, randomizado e controlado	Abordar um ensaio aberto, randomizado e controlado foi conduzido em pacientes com infecção grave por COVID-19.	Não encontramos resultados significativamente melhores no grupo que foi tratado com HDIVC além de o principal regime de tratamento na alta.

		label clinical trial			
--	--	----------------------	--	--	--

2021	ELALFY et al.	Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19	Ensaio controlado não randomizado	Comparar a taxa e o tempo de eliminação viral em indivíduos recebendo a combinação de nitazoxanida, ribavirina e ivermectina mais zinco versus aqueles que recebem tratamento de suporte.	Este estudo concluiu afirmando que o uso combinado de nitazoxanida, ribavirina e ivermectina mais suplemento de zinco eliminaram eficazmente o SARS-COV2 da nasofaringe em um tempo mais curto do que a terapia sintomática
2021	JOHNSTON et al.	Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia de HCQ e HCQ + AZ para prevenir a progressão de COVID-19 e diminuir o tempo para a depuração de SARS-CoV-2 Swabs nasal entre pacientes ambulatoriais de alto e baixo risco com infecção por SARS-CoV-2 documentada em laboratório.	Nem o HCQ nem o HCQ / AZ encurtaram o curso clínico de pacientes ambulatoriais com COVID-19, e O HCQ, mas não o HCQ / AZ, teve apenas um efeito modesto na eliminação do vírus SARS-CoV-2. HCQ e HCQ / AZ não são terapias eficazes para o tratamento ambulatorial da infecção por SARV-CoV-2

Fonte: Autores da pesquisa (2021).

3.1. Doença COVID- 19

O curso da pandemia de coronavírus SARS- CoV-2 pode destacar que o mundo está mal preparado para responder ao aparecimento de doenças altamente patogênicas de vírus respiratórios. Uma vez que nas duas décadas do século 21, outras emergências de saúde pública com risco de vida de preocupação internacional relacionadas a outros coronavírus emergiram, como o SARS-CoV-2 em 2002 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2014. Desde o final de 2019 (mais precisamente em 31 de dezembro) até o presente momento, a infecção pelo SARS-CoV-2 atingiu 188 países até o presente momento, afetando mais de 7,5 milhões de pessoas, com taxa de mortalidade de 0,5-1% (SACRAMENTO et al., 2020).

A pandemia mundial de COVID- 19 tem apresentado o maior problema de saúde pública de diferentes países, e de com pessoas de diferentes faixas etárias. Diante disso, pesquisas científicas vem sendo realizadas com a finalidade de encontrar alguma medida terapêutica para tratar e para prevenir a replicação desse vírus (LING et al., 2020). Porém, existe uma falha no que se refere a contenção desse vírus frente aos medicamentos que estão disponíveis no mercado para o tratamento porém com outras finalidades que vem sendo aplicadas para a COVID- 19 como antivirais, antibióticos e outras substâncias que vem sendo utilizadas tanto no estágio inicial da doença, como também no tratamento de casos mais graves (que pode levar a uma pneumonia) (ZHENG et al., 2020).

A taxa de mortalidade de COVID-19 é uma das formas mais importantes de medir potencial da doença. É importante salientar que existe uma grande necessidade na busca de tratamentos eficazes e seguros vem sendo encorajados pelos pesquisadores a partir de ensaios clínicos avaliando a eficácia de muitos medicamentos que visam atingir as proteínas virais, via de entrada viral principal ou a vias regulatórias imunológicas (ELALFY et al., 2021). Embora vários medicamentos aprovados e agentes experimentais mostraram atividade antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro*, até o presente momento não há terapias antivirais de eficácia comprovada para o tratamento de pacientes gravemente acometidos com a COVID-19 (WANG et al., 2020).

Contudo, existem medicamentos disponíveis no mercado que já

possuem comprovação e eficácia para outras comorbidades e enfermidades, que diante desse cenário vem sendo utilizado como uso *off label* isoladamente ou em combinação para o possível tratamento da COVID-19 (ELALFY et al., 2021).

3.2. Medicamentos *off label* na COVID-19

A OMS (Organização Mundial da Saúde) está realizando o “Ensaio clínico solidário para tratamentos COVID-19”, que corresponde a um esforço global com o intuito de descobrir um tratamento eficaz contra o COVID-19 entre os recursos farmacológicos que se mostraram eficazes *in vitro* ou *in vivo* contra a SARS-CoV-2 e/ou vírus relacionados. Dentre os medicamentos usados como *off label* são o lopinavir /ritonavir (inibidores da protease do HIV-1), Interferon β -1a, o antimalárico hidroxicloroquina /cloroquina como inibidores de entrada viral, e inibidor de RdRp viral remdesivir (JÁCOME et al., 2020).

Olsen et al., (2020) demonstraram que o nelfinavir e a amodiaquina possuem atividade *in vitro* que é comparável à cloroquina, e superior a ribavirina, penciclovir, favipiravir e nafamostat contra SARS-CoV-2. Amodiaquina, como cloroquina e hidroxicloroquina, é um antimalárico de 4-aminoquinolina que penetra no sistema nervoso central inibindo a formação de hemozoína no parasita, mas tem sido retirado do mercado dos Estados Unidos, embora ainda esteja disponível em outros países. A amodiaquina é conhecida por possuir alguma atividade antiviral e seus derivados têm sido explorados para inibir a infecção do vírus Ebola.

Ensaios clínicos com a finalidade de investigar o benefício da utilização da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 foram iniciados na China e em outros lugares. Contudo, apesar da Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras organizações recomendarem os testes com essas substâncias para o combate à pandemia de COVID-19, muitas questões permanecem em relação ao *design* de estudos clínicos com essas substâncias e as conclusões retiradas dos respectivos resultados (DERWAND; SCHOLZ., 2020).

Johnston et al. (2021) realizaram três ensaios clínicos randomizados realizaram tratamento com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19

em pacientes ambulatoriais em populações predominantemente mais jovens, sem comorbidades associadas a COVID-19 grave. Foi observado que a hidroxicloroquina não diminuiu a duração dos sintomas do COVID-19, ou a diminuição da a quantidade de SARS-CoV-2, a combinação entre hidroxicloroquina e azitromicina não mostrou uma diferença significativa na proporção de participantes com eliminação viral.

A cloroquina e o metabólito hidroxicloroquina são drogas já conhecidas farmacologicamente e possui indicações aprovadas, dosagem, apropriada para o paciente, bem como eficácia clínica e segurança recomendadas. (DERWAND; SCHOLZ., 2020). A ação da cloroquina em relação a ação ao SARS-CoV-2 foi observada *in vitro*, e por isso ocorreu a utilização dessa substância em combinação com a azitromicina com a finalidade hipotética para encurtar a duração da eliminação viral com base em estudos observacionais (JOHNSTON et al., 2021).

Ambas as substâncias se acumulam dentro de endossomos, lisossomos ou Complexo de Golgi dentro das células, desenvolvendo um aumento do pH. Esse aumento do pH, mais especificamente nos lisossomos, poderia interferir com as etapas pH- dependentes da replicação do SARS-CoV-2 como uma fusão e sem revestimento.

Como o coronavírus requer acidificação dos endossomos para o funcionamento adequado, supõe-se que um aumento do pH nos compartimentos intracelulares pode ser um importante inibidor do efeito dessas substâncias no tratamento do paciente infectado com SARS-CoV-2. Porém é necessário mais estudos frente a atividade dessas substâncias nesse vírus (DERWAND; SCHOLZ., 2020).

No entanto, é importante salientar que o uso profilático de hidroxicloroquina em uma dose usual não promove a prevenção da ocorrência de COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas. O uso profilático de hidroxicloroquina não deve ser recomendado com base no conhecimento científico vigente (JUNG et al., 2021).

A ivermectina é um medicamento antiparasitário de amplo espectro que possui ação antiparasitária, antibacteriana e atividade antiviral. A ivermectina tem uma ampla gama de atividade antiviral *in vitro* contra muitos vírus com RNA e DNA. O potencial antiviral *in vivo* da droga foi comprovado apenas

contra dois vírus de RNA, o vírus do do SARS- CoV-2. Sua utilização frente ao tratamento da COVID-19 se deu por um estudo que relatou uma inibição *in vitro* da replicação do SARS- CoV-2 sendo então um medicamento em potencial para o tratamento do SARS- CoV-2 (ELALFY et al., 2021). Contudo, é importante salientar a importância de estudos frente a dose, tempo e efetividade pois o seu uso indiscriminado ou até mesmo a utilização de polifarmácia pode promover uma hepatite medicamentosa (LENTI et al., 2020).

A literatura relata que já se estuda o efeito da ivermectina frente a uma potente inibição *in vitro* de replicação da COVID-19. Contudo existe um viés que deve ser considerado, nesse caso, a dose utilizada. As concentrações de ivermectina usadas nas análises *in vitro* são 50 a 100 vezes a concentração de pico máximo alcançada no plasma após a dose única de 200 µg / kg comumente usada para o controle da oncocercose (ELALFY et al., 2021). Tal relato leva a compreender que a utilização de medicamentos de forma indiscriminada pode levar aos usuarios o desenvolvimento de hepatite medicamentosa.

3.3. Hepatite Medicamentosa

O impacto do COVID-19 em pacientes com doença crônica do fígado ainda é amplamente desconhecida. Supõe-se que o teste da função hepática com alterações nos pacientes com a doença crônica foi associada a COVID-19, ao invés de um fígado com condições pré-existentes considerando a baixa prevalência de obesidade e consumidores de bebida alcóolica.

Pode ser verificado que a COVID-19 pode levar a causa de hipóxia e inflamação (Hepatite “reativa”, conforme descrito em uma série anterior de pacientes com SARS), o que levou a alterações bioquímicas como (HDL, colinesterase, transaminases e albumina) pode ser devido a diferentes razões, incluindo jejum prolongado, inflamação prolongada e uso indevido ou prolongado de medicamentos, incluindo antibióticos (LENTI et al., 2019).

Segundo Orly et al. (2020) o grupo REFHEPS (*Réseau d'Étude Francophone de l'Hépatotoxicité des Produits de Santé*) revisa regularmente os dados que tenham relação a uma potencial hepatotoxicidade de todas as drogas que são testados para o tratamento da COVID-19 dentre eles a

hidroxicloroquina e a azitromicina. Onde foi possível observar que a hidroxicloroquina é uma causa possível, mas rara, de lesão hepática induzida por droga específica, e que a azitromicina pode causar lesão hepática aguda de forma particular. A apresentação clínica dessas reações medicamentosas frente a utilização de alguns medicamentos para o tratamento da COVID-19 é uma hepatite que pode reduzir ou diminuir o fluxo biliar, podendo surgir dentro de 1-3 semanas após o início do tratamento.

Os mecanismos subjacentes ao comprometimento do fígado frente a infecção pela COVID-19 ainda são desconhecidos, mas podem ser causados diretamente pelo vírus, ou indiretamente por outras vias (por exemplo, infamação, hipóxia, medicamentos) (LENTI et al., 2019).

Orly et al (2020) relataram que lesão hepática aguda é definida internacionalmente em critérios biológicos baseados limite superior do normal da atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina sérica atividade (ALP) e concentração sérica de bilirrubina total (aumento de $ALT \geq 5 \times$ acima do limite normal ou aumento de $ALP \geq 2$ acima do limite normal (na ausência de patologia óssea) ou combinação de uma elevação de $ALT \geq 3$ acima do limite normal com elevação simultânea da concentração total de bilirrubina excedendo $2 \times$ acima do limite normal.

As características histológicas relatadas por estudos referentes a lesões hepáticas na COVID-19 podem sugerir a prevalência de lesão hepática induzida por drogas (DILI) relacionada a agentes antivirais ou a outros medicamentos usados durante a hospitalização o que pode ser caracterizado como uma lesão hepática medicamentosa (PONZIANI et al., 2020).

3.4. Outras terapias medicamentosas relacionadas ao tratamento da COVID-19

Os medicamentos nelfinavir, cloroquina e hidroxicloroquina são aprovados pela FDA para comercialização e para uso oral que possuem registros de ação *in vitro* contra SARS-CoV-1 ou SARS-CoV-2. O nelfinavir pode ser uma alternativa ao lopinavir / ritonavir , amodiaquina, hidroxicloroquina e cloroquina possuem ação no SNC, uma vez que a amodiaquina pode ser uma alternativa à cloroquina em territórios onde estiver disponível, e assim podem oferecer aos médicos uma outra estratégia

terapêutica além dos cuidados de suporte como monoterapia ou em combinação (OLSEN et al., 2020). Isso inclui diferentes medicamentos que podem ser inclusos ou não com a hidroxicloroquina como a azitromicina, lopinavir/ritonavir associado ou não ao interferon beta, remdesivir, baricitinibe, imatinibe, darunavir e umifenovir, e sua disponibilidade imediata que levou à sua disseminação em vários países como uso indiscriminado que não estejam relacionados com pesquisas clínicas para comprovação de eficácia (ORLY et al., 2020).

No estudo desenvolvido por Jamalimoghadamsiahkali et al., (2020) foi verificado que houve melhorias na saturação periférica de oxigênio e na temperatura corporal em nos pacientes analisados mas que não encontraram resultados significativamente melhores no grupo que foi tratado com altas doses de vitamina C intra venosa, mesmo que já seja conhecido que a vitamina C atue nos processos de defesa contra vírus e outros acometimentos.

Outro ativo que vem sendo bastante analisado é o zinco, onde este composto possui ação antioxidante, antiinflamatório, imunomodulador e as atividades antivirais uma vez que seu efeito antiviral é mediada pela supressão da polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp) . O efeito sinérgico do zinco quando combinado com o tratamento antiviral, foi provado anteriormente com vírus da hepatite C, papilomavírus humano, diarreia viral em crianças e vírus da imunodeficiência humana (ELALFY, et al., 2021). É importante ressaltar que diferentes ativos vem sendo usados para verificação de eficácia, em diferentes protocolos a fim de tratar os casos acometidos com a COVID-19 .

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 ainda é uma doença que não possui medicamento específico para o seu tratamento e que apesar de serem utilizados tratamentos medicamentosos na tentativa de prevenção ou profilaxia, ainda não existe comprovação efetiva para sua eliminação. Tal fato vem preocupando não somente médicos, mas também farmacêuticos e outros profissionais da saúde pois a utilização indiscriminada de medicamentos pode causar uma hepatite medicamentosa. Verifica-se que tais fatos vem tomando proporção pois

existem medicamentos que foram testados *in vitro* como a hidroxicloroquina/cloroquina e ivermectina fazendo com que a sociedade realizasse uma automedicação o que vem causando demasiada preocupação. Com isso, é de fundamental importância que sejam realizados estudos científicos mais abrangentes para comprovação da eficácia de medicamentos existentes com indicação para outras finalidades, denominados *off label*, ou a elaboração e testagem de novas drogas para o tratamento da COVID-19, cotanto que apresentem toxicidade reduzida, sobretudo para o fígado.

5. REFERÊNCIAS

ANNWEILER, C., BEAUDENON, M., GAUTIER, J., SIMON, R., DUBÉE, V., GONSARD, J., & PAROT-SCHINKEL, E. COVID-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2020.

DERWAND, R.; SCHOLZ, M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19?. **Medical hypotheses**, v. 142, p. 109815, 2020.

ELALFY, H., BESHEER, T., EL-MESERY, A., EL-GILANY, A. H., SOLIMAN, M. A. A., ALHAWAREY, A., ... & EL-BENDARY, M. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS. NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 3176-3183, 2021.

ELALFY, H., BESHEER, T., EL-MESERY, A., EL-GILANY, A. H., SOLIMAN, M. A. A., ALHAWAREY, A., ... & EL-BENDARY, M. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS. NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 3176-3183, 2021.

GALVÃO, T.F.; PANSANI, T.S.A.; HARRAD., D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 24(2): Abr-jun, p.183-184. 2015.

JÁCOME, R., CAMPILLO-BALDERAS, J. A., DE LEÓN, S. P., BECERRA, A., & LAZCANO, A. Sofosbuvir as a potential alternative to treat the SARS-CoV-2 epidemic. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-5, 2020.

JAMALIMOGHADAMSIAHKALI, S., ZAREZADE, B., KOOLAJI, S., SEYEDALINAGHI, S., ZENDEHDEL, A., TABARESTANI, M., ... & GHIASVAND, F. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. **European Journal of Medical Research**, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2021.

JOHNSTON, C., BROWN, E. R., STEWART, J., KARITA, H. C. S., KISSINGER, P. J., DWYER, J. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*, 33, 100773, 2021.

JUNG, S. Y., KIM, M. S., KIM, M. C., CHOI, S. H., CHUNG, J. W., & CHOI, S. T. Effect of hydroxychloroquine pre-exposure on infection with SARS-CoV-2 in rheumatic disease patients: A population-based cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, 2020.

LENTI, M. V., DE ANDREIS, F. B., PELLEGRINO, I., KLERSY, C., MERLI, S., MICELI, E., ... & DI SABATINO, A. Impact of COVID-19 on liver function: results from an internal medicine unit in Northern Italy. **Internal and emergency medicine**, v. 15, n. 8, p. 1399-1407, 2020.

LI, X., WANG, Y., AGOSTINIS, P., RABSON, A., MELINO, G., CARAFOLI, E., ... & SUN, E. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients?. **Cell death & disease**, v. 11, n. 7, p. 1-6, 2020.

LING, S. F., BROAD, E., MURPHY, R., PAPPACHAN, J. M., PARDESI-NEWTON, S., KONG, M. F., & JUDE, E. B. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3799, 2020.

NOURIAN, A., KHALILI, H., AHMADINEJAD, Z., KOUCHAK, H. E., JAFARI, S., MANSHADI, S. A. D., ... & KEBRIAEEZADEH, A. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. 4, 2020.

OLRY, A., MEUNIER, L., DÉLIRE, B., LARREY, D., HORSMANS, Y., & LE LOUËT, H. Drug-Induced liver injury and COVID-19 infection: the rules remain the same. 2020.

OLSEN, M., COOK, S. E., HUANG, V., PEDERSEN, N., & MURPHY, B. G. Perspectives: potential therapeutic options for SARS-CoV-2 patients based on feline infectious peritonitis strategies: central nervous system invasion and drug coverage. **International journal of antimicrobial agents**, 2020.

PONZIANI, F. R., DEL ZOMPO, F., NESCI, A., SANTOPAULO, F., IANIRO, G., POMPILI, M., ... & "Gemelli Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 52, n. 6, p. 1060-1068, 2020.

SACRAMENTO, C. Q., FINTELMAN-RODRIGUES, N., TEMEROZO, J. R., DIAS, S. D. S. G., FERREIRA, A. C., MATTOS, M., ... & SOUZA, T. M. L. The in vitro antiviral activity of the anti-hepatitis C virus (HCV) drugs daclatasvir and sofosbuvir against SARS-CoV-2. **BioRxiv**, 2020.

SANTOS, C.M.C; PIMENTA, C.A.M; NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

WANG, Y., ZHANG, D., DU, G., DU, R., ZHAO, J., JIN, Y., ... & WANG, C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020.

ZHENG, F., ZHOU, Y., ZHOU, Z., YE, F., HUANG, B., HUANG, Y., ... & GONG, G. SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Novaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 99, p. 84-91, 2020.

1 Acadêmica do curso de Farmácia na Universidade Tiradentes - UNIT

E-mail: carola.farias@souunit.com.br

2 Acadêmica do curso de Farmácia na Universidade Tiradentes - UNIT

E-mail: flavia.alves@souunit.com.br

3 Doutor em Ciências-UFRJ, Professor do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes-UNIT

E-mail: marcelo.silva@souunit.com.br