

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

AMANDA DAS NEVES GINI

**AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS MAIS
UTILIZADOS DURANTE A PANDEMIA DO SARS-
CoV-2**

BAURU
2022

AMANDA DAS NEVES GINI

**AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS MAIS
UTILIZADOS DURANTE A PANDEMIA DO SARS-
CoV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde do Centro Universitário Sagrado Coração - Unisagrado, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob orientação da Profa. Ma. Ana Lúcia Pagnan.

**BAURU
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

G492a

Gini, Amanda das Neves

Avaliação dos medicamentos mais utilizados durante a
pandemia do SARS-CoV-2 / Amanda Das Neves Gini. -- 2022.
38f. : il.

Orientadora: Prof.^aM.^a Ana Lígia Pagnan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Covid-19. 2. Farmacoterapia. 3. Mecanismo de ação. 4.
Interação medicamentosa. I. Pagnan, Ana Lígia. II. Título.

AMANDA DAS NEVES GINI

**AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS MAIS
UTILIZADOS DURANTE A PANDEMIA DO SARS-
CoV-2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde do Centro Universitário Sagrado Coração - Unisagrado, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob orientação da Profa. Ma. Ana Lígia Pagnan.

Bauru, 18 de Novembro de 2022.

Banca examinadora:

Profa. Ma. Ana Lígia Pagnan
Centro Universitário Sagrado Coração - Unisagrado

Prof. Dr. Danilo Antonini Alves
Centro Universitário Sagrado Coração - Unisagrado

Dedico este trabalho ao meu querido padrinho, Luiz Cezar Luchiari (*in memoriam*), cuja presença foi essencial na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me proporcionar a realizar mais um sonho e estar comigo nessa jornada, assim como em toda minha vida.

Agradeço carinhosamente a minha orientadora, Ana Lúcia Pagnan, por toda paciência, atenção e amizade. Sendo um grande exemplo para minha futura profissão.

Agradeço aos meus pais, Marta e Paulo, por todo apoio e todo esforço que fazem para eu alcançar os meus sonhos, sendo minhas maiores inspirações.

Agradeço de forma especial a minha irmã, Aline, pela torcida e por ser meu braço direito em tudo.

Obrigada ao meu noivo, Otávio, por sempre estar comigo, me dando toda atenção, incentivo e força nessa trajetória.

Obrigada ao professor e minha banca, Danilo Antonini Alves, por me acompanhar desde o início dessa jornada, sempre me aconselhando e incentivando cada vez mais.

Obrigada a todos que de alguma forma me auxiliaram a realizar esse trabalho.

RESUMO

Os primeiros casos de coronavírus surgiram no início de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) através do sequenciamento genético do vírus e com o entendimento da sua alta taxa de transmissibilidade e facilidade de disseminação para diversos países, decretou se tratar de uma pandemia no mundo: a “Pandemia do Sars-CoV-2” ou “Pandemia do Covid-19”. Por ser uma doença sem grande conhecimento e ter progredido rapidamente, a utilização de um protocolo de tratamento farmacológico de urgência foi necessário, e mesmo com embasamento científico precário fez-se o uso de medicamentos da classe dos antibióticos, antimaláricos e antivirais mesmo com dados clínicos limitados, entre eles: a) azitromicina: antibiótico que possui propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, na qual sua ação ocorre através da inibição da síntese proteica bacteriana a partir da ligação reversível com subunidades ribossomais 50S; b) ivermectina: medicamento antiparasitário cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a transmissão sináptica relacionada ao ácido gama-aminobutírico; c) hidroxicloroquina/cloroquina: agentes antimaláricos e imunomoduladores, das quais apresentam também uma atividade antiviral direta e antitrombótica. Sua ação está relacionada à glicosilação de células produtoras de receptores ECA2, o que as torna refratária para a Covid-19; d) prednisolona: análogo sintético da classe dos glicocorticoides muito utilizado em doenças inflamatórias crônicas, sendo altamente benéfica para o tratamento de patologias respiratórias. No entanto, ainda é necessário pesquisas clínicas em larga escala para esclarecimento do mecanismo de ação destes fármacos para a Covid-19. Com base nisso, o objetivo do presente estudo foi avaliar e compreender os medicamentos mais utilizados e prescritos durante a pandemia do SARS-CoV-2: azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e prednisolona, averiguando o uso dos fármacos, sua eficácia, os benefícios e malefícios para o tratamento em pacientes positivos para COVID-19. Em conclusão, com o desenvolvimento do presente trabalho, se faz necessário a conscientização da população com relação a eficácia das vacinas já disponíveis, demonstrando ser o melhor método de prevenção e redução da mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; farmacoterapia; mecanismo de ação; interação medicamentosa.

ABSTRACT

The first cases of coronavirus emerged in early December 2019 in Wuhan, China. On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) through the genetic sequencing of the virus and with the understanding of its high rate of transmissibility and ease of dissemination to several countries, decreed that it was a pandemic in the world: the “Sars-CoV-2 Pandemic” or “Covid-19 Pandemic”. Because it is a disease without much knowledge and has progressed rapidly, the use of an emergency pharmacological treatment protocol was necessary, and even with precarious scientific basis, antibiotics, antimalarials and antiviral drugs were used even with clinical data limited, among them: a) azithromycin: antibiotic that has antibacterial, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, in which its action occurs through the inhibition of bacterial protein synthesis from the reversible binding with 50S ribosomal subunits; b) ivermectin: antiparasitic drug whose mechanism of action consists of blocking synaptic transmission related to gamma-aminobutyric acid; c) hydroxychloroquine/chloroquine: antimalarial and immunomodulatory agents, which also have direct antiviral and antithrombotic activity. Its action is related to the glycosylation of ACE2 receptor-producing cells, which makes them refractory to Covid-19; d) prednisolone: synthetic analogue of the glucocorticoid class widely used in chronic inflammatory diseases, being highly beneficial for the treatment of respiratory pathologies. However, large-scale clinical research is still needed to clarify the mechanism of action of these drugs for Covid-19. Based on this, the objective of the present study was to evaluate and understand the most used and prescribed drugs during the SARS-CoV-2 pandemic: azithromycin, hydroxychloroquine, ivermectin and prednisolone, investigating the use of drugs, their effectiveness, the benefits and harms. for the treatment of COVID-19 positive patients. In conclusion, with the development of this work, it is necessary to raise awareness of the population regarding the effectiveness of vaccines already available, proving to be the best method of prevention and reduction of mortality.

Keywords: COVID-19; pharmacotherapy; mechanism of action; drug interaction.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	GERAL.....	13
2.2	ESPECÍFICOS.....	13
3	METODOLOGIA	14
4	DESENVOLVIMENTO	15
4.1	AZITROMICINA	23
4.2	IVERMECTINA	23
4.3	HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA.....	24
4.4	PREDNISOLONA	25
4.5	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	25
5	DISCUSSÃO.....	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
	REFERÊNCIAS.....	34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do coronavírus	16
Figura 2 - Replicação viral.....	17
Figura 3- Infecções bacterianas relacionadas a Covid-19.....	20
Figura 4 - Medicamentos para a COVID-19	22
Figura 5 – Vacinação	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Coinfecções relacionadas com a Covid-19	19
Tabela 2 – Representação da interação medicamentosa entre Azitromicina, Hidroxicloroquina/Cloroquina e Remdesivir	26
Tabela 3 - Interação medicamentosa dos fármacos para tratamento da Covid-19 ...	27
Tabela 4 - Manifestações adversas dos fármacos	29

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de coronavírus surgiram no início de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Estes foram identificados por conta dos inúmeros relatos de sintomas como a pneumonia causados, até então, por um agente ainda desconhecido. No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) através do sequenciamento genético do vírus causador desses sintomas e com o entendimento da sua alta taxa de transmissibilidade e facilidade de disseminação para diversos países, decretou se tratar de uma pandemia no mundo: a “Pandemia do Sars-CoV-2” ou “Pandemia do Covid-19”. Segundo a OMS, uma pandemia é caracterizada pela disseminação mundial de uma doença nova que, anteriormente, afetava apenas algumas regiões e se espalhou por diferentes continentes, tendo uma transmissão de pessoa para pessoa de maneira muito fácil. Já no Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 e muito rapidamente a doença se alastrou, registrando até a data de 31 de outubro de 2022: 34.839.337 casos e 688.228 óbitos atestados (BOBAN, 2020; CORONAVÍRUS BRASIL, 2022).

Por ser uma doença sem grande conhecimento e ter progredido rapidamente, a utilização de um protocolo de tratamento farmacológico de urgência foi necessário, e mesmo com embasamento científico precário fez-se o uso de medicamentos da classe dos antibióticos, antimaláricos e antivirais mesmo com dados clínicos limitados, entre eles:

a) Remdesivir: utilizado para tratamento antiviral de amplo alcance que apresentou eficácia em testes de laboratório *in vitro* contra o Sars-CoV-19, seu mecanismo de ação se baseia na inibição direta da polimerase dependente de RNA, porém sua utilização contra o COVID-19 ainda é incerta (REHMAN, 2021; SHARMA, 2021; FORCHETTE, 2021);

b) Plasma coalescente: tratamento onde há o uso do plasma de pacientes recuperados da doença para tratar os indivíduos com a infecção, mesmo sendo apontado como um tratamento promissor para a COVID-19 ainda não há evidências suficientes para fundamentar seu uso (HANSEN *et al*, 2020; LEDFORD, 2020);

c) Corticosteroides: utilizados para alívio da inflamação pulmonar, reduzindo a chance de lesões em pacientes hospitalizados com infecções virais pulmonares causadas pelo coronavírus. No entanto, esta classe de fármacos também suprime as

respostas imunes, o que pode obstruir a depuração viral. O uso desta classe deve ser realizado de maneira cautelosa, pois há ensaios clínicos que abordam seus problemas, o mais indicado é a prednisolona (REHMAN, 2021; SHARMA, 2021; FORCHETTE, 2021);

d) Ivermectina: conhecido por ser um medicamento antiparasitário de amplo espectro, derivados das avermectinas. Esse medicamento teve seu uso elevado durante a pandemia por conta de inibir a replicação do RNA do SARS-CoV-2, o que não está totalmente especificado, sendo necessário estudos mais aprofundados (REHMAN, 2021; SHARMA, 2021; FORCHETTE, 2021);

e) Hidroxicloroquina/cloroquina: medicamento antiparasitário e antimalárico, os quais impedem que os vírus se repliquem dependentemente do pH. Porém o uso destes fármacos gera efeitos colaterais graves, como a cardiotoxicidade, podendo agravar o quadro dos pacientes (REHMAN, 2021; SHARMA, 2021; FORCHETTE, 2021);

f) Azitromicina: antibiótico com a capacidade de alterar as respostas imunes e gerar benefícios clínicos a longo prazo. Contudo, o uso da azitromicina em combinação com a hidroxicloroquina/cloroquina pode gerar efeitos colaterais graves, limitando seu uso para o tratamento da COVID-19 (REHMAN, 2021; SHARMA, 2021; FORCHETTE, 2021).

Com a crise mundial que a pandemia ocasionou, fez-se necessário o estabelecimento de protocolos de uso emergencial de fármacos sem comprovações de estudos científicos para a presente doença. Sendo assim, é importante o conhecimento da eficácia, benefícios, malefícios, sequelas e maior compreensão da farmacoterapia e interações dos medicamentos utilizados para a COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar e compreender os medicamentos mais utilizados e prescritos durante a pandemia do SARS-CoV-2: azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e prednisolona.

2.2 ESPECÍFICOS

- Averiguar o uso dos fármacos para o tratamento da COVID-19;
- Estabelecer as principais vantagens e desvantagens do uso dessas medicações para o tratamento da COVID-19;
- Apontar a eficácia do uso desses fármacos para o tratamento da COVID-19;
- Compreender a farmacoterapia para a utilização desses medicamentos em pacientes positivos para COVID-19 e como forma preventiva.

3 METODOLOGIA

O presente estudo é considerado uma revisão de literatura, possuindo a coleta de dados no período de agosto a novembro de 2022. O procedimento de busca do material bibliográfico dos estudos foi realizado utilizando a estratégia de inclusão e exclusão nas bases de dados eletrônicas *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), SCIELO e Index Medicus (Medline), onde foi utilizado os seguintes descritores em língua inglesa: “COVID-19”, “pandemic”, “azithromycin”, “ivermectin”, “hydroxychloroquine and chloroquine”, “prednisolone”, “drug interactions”.

Após coleta, foram selecionados inicialmente 60 artigos que foram analisados para a inclusão nesta revisão. Em seguida, designou-se os artigos que atenderam os critérios de inclusão: (a) os artigos deveriam ser completos; (b) publicação do período de 2020 a 2022, referente ao período da pandemia Sars-Cov-2; (c) em português e inglês.

Após leitura minuciosa dos artigos na íntegra, foram excluídos os que não atenderam à questão norteadora, sendo selecionados 49 artigos, os quais fizeram parte do desenvolvimento deste trabalho.

4 DESENVOLVIMENTO

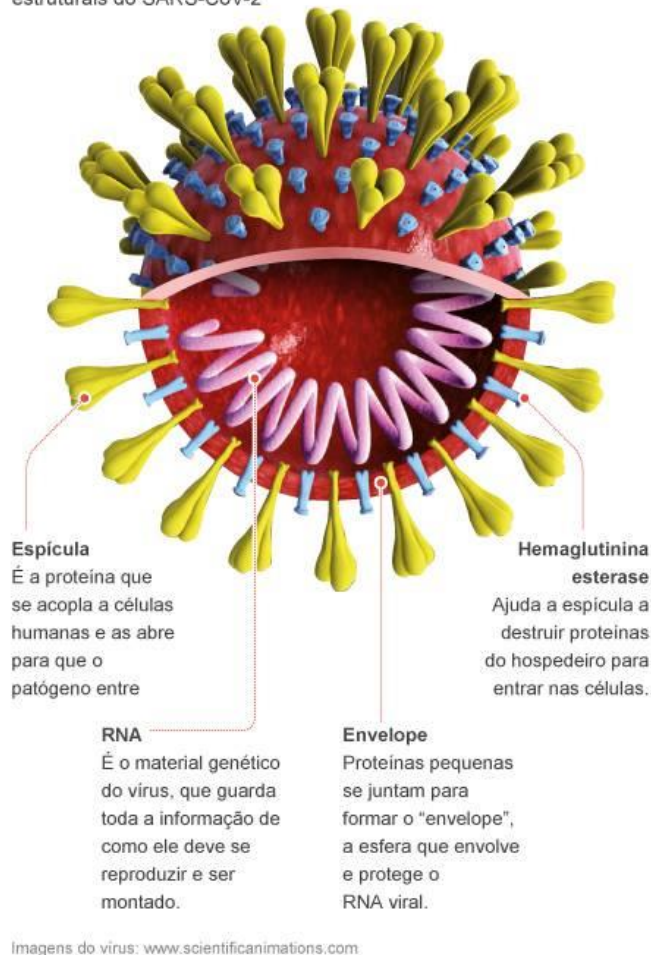
A COVID-19 é uma patologia infectocontagiosa causada por um vírus do tipo coronavírus, que são uma grande família de vírus comuns em muitas espécies diferentes de animais, e agora também causadora da síndrome aguda grave 2 (Sars-CoV-2). Este vírus foi amplamente conhecido nos anos de 2002 por causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) nos seres humanos e que, nessa época, ocasionou uma epidemia no mundo, no entanto foi controlada rapidamente. Após 18 anos, este novo tipo de coronavírus vem causando uma alta propagação e disseminação da doença desde seus primeiros casos (AFFONSO, 2021).

Essa classe viral é constituída por uma molécula de RNA envolto por um capsídeo (Figura 1). Assim, caracteriza-se por possuir seu material genético constituído por ácido ribonucleico, ao invés de ácido desoxirribonucleico (DNA) e, por conta disso, é menos estável e mais sujeito a mutações do que um vírus que contém DNA, dado que qualquer alteração na sequência de base do genoma gera uma mutação, a qual pode ser vantajosa ou não para o vírus em si. Entretanto, segundo Souza (2020), as novas cepas eram mais infecciosas e menos letais. Até o momento, já existem 800 cepas de Sars-CoV-2 identificadas e 40 destas foram detectadas no Brasil, sendo que algumas das principais são: alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), ômicron (BA.5.2.1), Mu (B.1.621), lambda (C.37) (AFFONSO, 2021; INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Figura 1 – Estrutura do coronavírus

Desconstruindo o vírus

Quais são os principais componentes estruturais do SARS-CoV-2



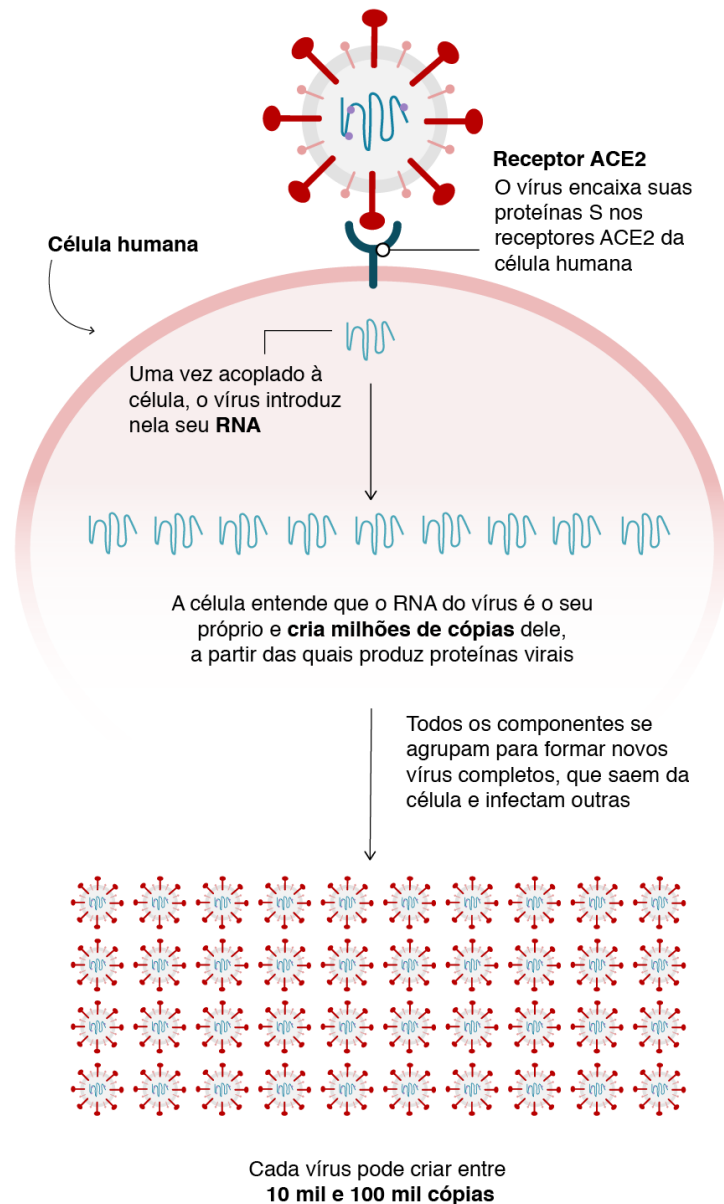
Legenda: Representação da estrutura do coronavírus.
Fonte: OLIVEIRA *et al*, 2021.

O coronavírus possui um invólucro formado por uma membrana bilipídica, formada por lipídeos e proteínas, responsáveis por reconhecer proteínas das células hospedeiras. Uma das proteínas presente no vírus é a Spike (S), a qual reconhece a proteína da célula hospedeira denominada de Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA), que funciona como um receptor ao vírus. Ao se ligar no receptor, o vírus sequestra a maquinaria celular, onde multiplica suas fitas de RNA e produz as proteínas virais (Figura 2). Além da proteína S, há também a proteína E que está presente no envelope viral e atua na montagem do vírus; a proteína M que se apresenta inserida na bicamada lipídica, possuindo função estrutural e na replicação viral; e pôr fim a proteína N que envolve o RNA. Ao final da replicação viral, os ácidos

nucleicos e as proteínas formam partículas virais que saem da célula e repetem o processo inicial (SAMUDRALA *et al*, 2020).

Figura 2 - Replicação viral

Como o novo coronavírus se reproduz



Legenda: Representação da replicação do coronavírus.
Fonte: FURLOW, 2020.

Dentro do organismo, o coronavírus prejudica as células do trato respiratório superior, instalando-se e causando infecção nas vias áreas superiores. Mas também pode progredir para o trato respiratório inferior, prejudicando ainda mais a saúde

(SAMUDRALA *et al*, 2020).

Os pacientes positivos para o Covid-19 apresentam diversos sinais e sintomas, como: tosse seca, fadiga, perda de olfato e paladar, dor de cabeça, congestão nasal, sintomas gastrointestinais (diarreia e náuseas), dentre outros. Indivíduos com comorbidades (ex. obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, problemas pulmonares, dentre outros) e idosos possuíram mais riscos de morte pelo Covid-19, uma vez que possuem menores reservas cardíacas e pulmonares, gerando um desgaste maior e maiores chances de comprometimento do organismo na tentativa de combater o vírus (SAMUDRALA *et al*. 2020).

Muitos dos casos de coronavírus ocasionaram coinfeções bacterianas, principalmente por conta que diversos pacientes necessitaram de hospitalização pela patologia, o que levou ao aparecimento de infecções por bactérias multirresistentes, sendo as mais comuns: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, e *Haemophilus influenzae* (Tabela 1) (MIRZAEI *et al*, 2020; SANCHES, 2021).

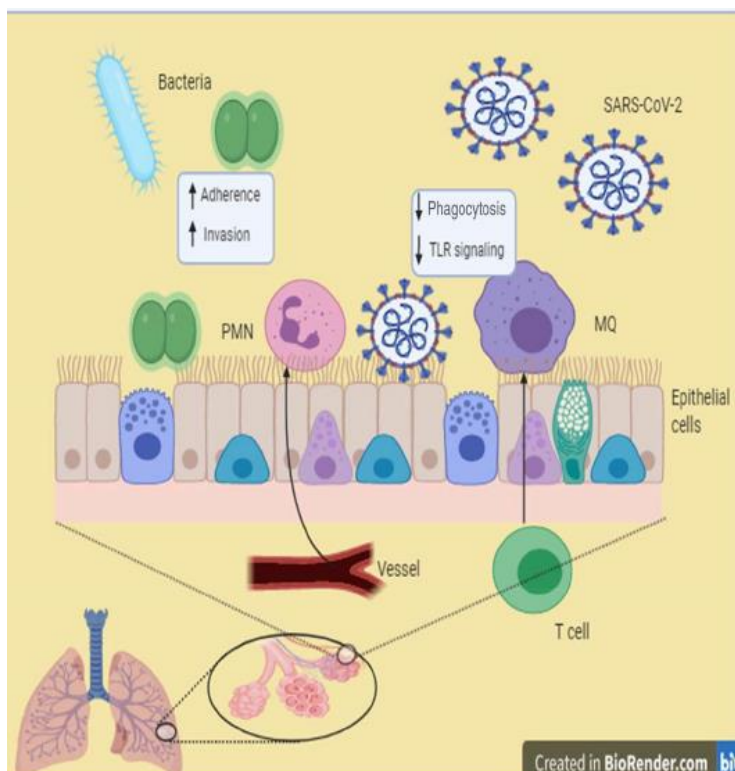
Tabela 1 - Coinfecções relacionadas com a Covid-19

BACTÉRIA	INFECÇÃO
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pneumonia necrosante
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Aumento da morbidade e permanência prolongada na Unidade de Terapia Intensiva
<i>Legionella pneumophila</i>	Pneumonia
<i>Enterobacter cloacae</i>	Pneumonia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Pneumonia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pneumonia
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonia intersticial

Legenda: Relação das bactérias com a infecção que pode causar, sendo na maioria a pneumonia.
 Fonte: Adaptado de MIRZAEI, 2020.

As infecções por SARS-CoV-2 danificam as células e a infraestrutura pulmonar, possibilitando que as bactérias aumentem a sua capacidade de adesão e invasão nos tecidos (Figura 3). Além disso, diante de diversos dados, verificou-se que a taxa de mortalidade da pandemia foi extremamente impactada por infecções bacterianas secundárias, já que pacientes com Covid-19 necessitaram de internações e ventilação mecânica invasiva por muito tempo. Por conta disso, é essencial que haja o diagnóstico rápido desses patógenos para se dar início ao tratamento com antimicrobianos, monitorando a infecção do paciente (MIRZAEI *et al*, 2020; SANCHES, 2021).

Figura 3- Infecções bacterianas relacionadas a Covid-19



Legenda: quando o SARS-CoV-2 infecta as células pulmonares pode ocasionar a danificação das células e da infraestrutura pulmonar, o que faz com que haja atração de neutrófilos e macrófagos para o local da infecção, ocasionando uma inflamação. Essa alteração pode gerar danos epiteliais que promovem a adesão bacteriana e invasão das células, ocasionando a proliferação. Fonte: MIRZAEI, 2020.

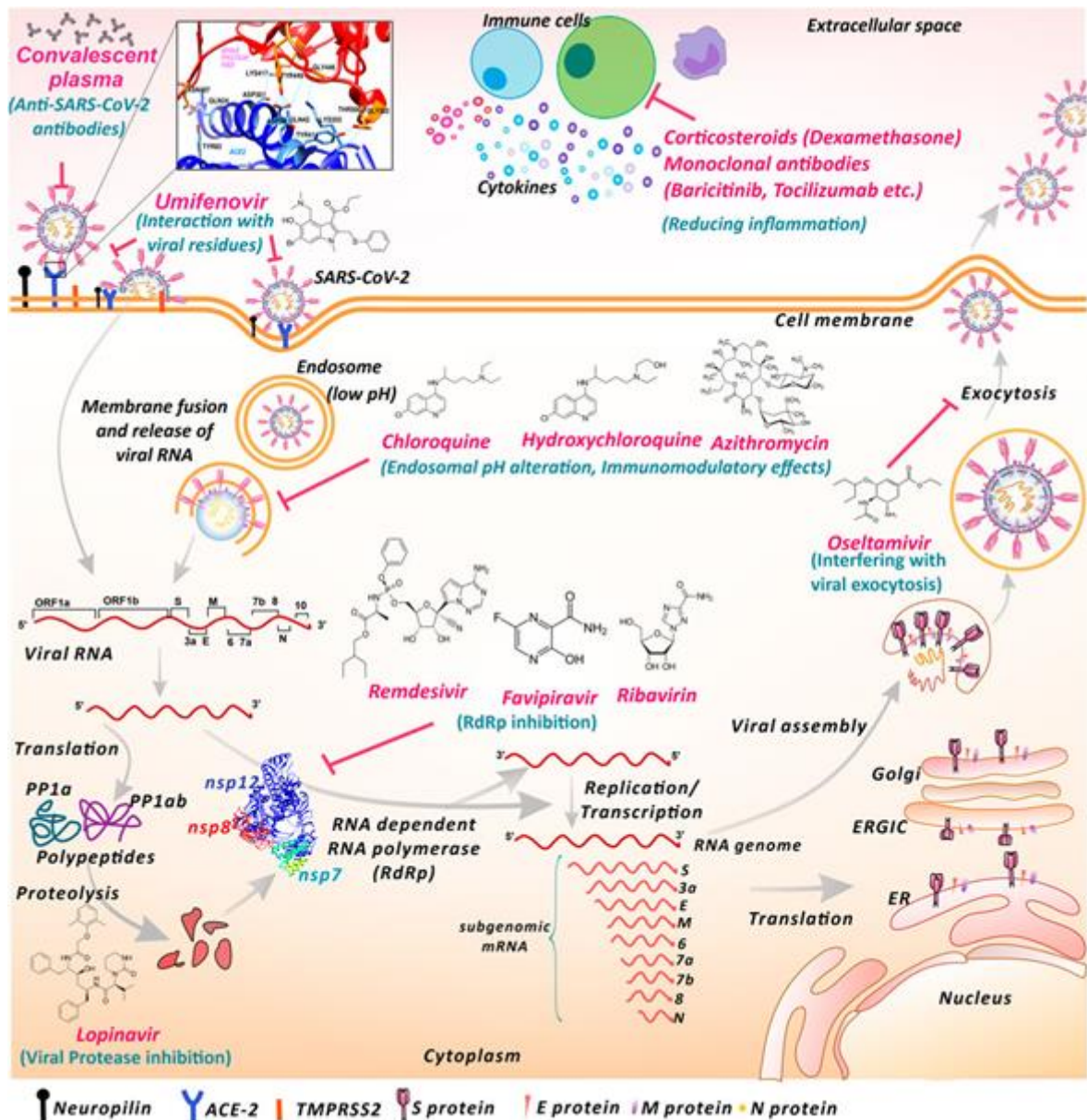
De maneira a controlar a disseminação da Covid-19, fez-se necessária a implementação de testes de diagnósticos precisos e eficazes. Os testes de triagem térmica preliminar implementado por diversos estabelecimentos, foi realizado através do uso sensores infravermelhos que mensuravam a temperatura corporal dos indivíduos, o que foi útil para uma triagem inicial, pois evitou a população que apresentasse sintomas, como estado febril, de possuírem acesso aos ambientes comuns (WU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

Os testes moleculares como o teste de amplificação do ácido nucleico (NAAT) é um teste de confirmação da patologia, sendo realizado através da coleta da amostra com um swab nasal ou pulsão venosa. Posteriormente analisado através da reação em cadeia da polimerase de fluorescência em tempo real (RT-PCR), de acordo com o protocolo estabelecido pela OMS. Outros tipos de testes são aqueles conhecidos

como “testes rápidos” de anticorpos combinados IgM e IgG, que são responsáveis por detectar anticorpos IgM e IgG simultaneamente contra o vírus em diferentes estágios da infecção. Além dos testes previamente mencionados, exames de imagens específicos como a tomografia computadorizada foram utilizados como a principal base para o diagnóstico da Covid-19, a qual tem uma alta taxa de detecção de pneumonia viral (WU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

Por sua transmissibilidade ser o contato de pessoa-pessoa, os principais meios de prevenção foram a utilização de álcool em gel, máscara facial, distanciamento social e isolamento para casos positivos. Já o tratamento consistiu em melhora do quadro sintomático, podendo ser através de intervenções farmacológicas com o uso de medicamentos, entre eles: azitromicina, ivermectina, cloroquina/hidroxicloroquina e prednisolona, além de vitamina C, zinco e probióticos que auxiliaram na resposta imune (Figura 4). Também foi orientado intervenções não-farmacológicas, como: repouso, cuidados de suporte, alimentação e consumo de água adequados, manutenção do equilíbrio hídrico e oxigenoterapia (SHARMA, 2021).

Figura 4 - Medicamentos para a COVID-19



Legenda: Dentro do sistema de replicação viral, os medicamentos Cloroquina, Hidroxicloroquina e Azitromicina agem elevando o pH endossômico, dificultando a entrada do vírus e o processo de liberação do RNA, além de causar efeitos imunomoduladores. Os corticosteroides e a dexametasona e a prednisona reduzem a inflamação. Já outros fármacos: plasma coalescente – anticorpos anti-SARS-CoV-2 que podem inibir a entrada do SARS-CoV-2 e a transmissão subsequente da infecção; umifenovir – interage com a glicoproteína e lipídios de superfície do SARS-CoV-2 e obstrui a interação com o receptor de entrada; oseltamivir – interfere na exocitose viral, bloqueando a saída viral da célula; remdesivir, favipiravir e ribavirina – inibem a replicação do RNA e suprimem a atividade do RNA polimerase dependente de RNA; lopinavir – inibem a protease viral, alterando a proteólise.

Fonte: INDARI *et al*, 2021.

4.1 AZITROMICINA

A azitromicina, em sua forma dihidratada, é um pó cristalino de coloração branca, tendo sua forma molecular: $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ e um peso molecular de 785 daltons. Faz parte de uma classe de antibióticos que se originou dos macrolídeos, sendo sintetizado a partir da eritromicina devido ao acréscimo um átomo de nitrogênio ao seu anel lactâmico. Com esse acréscimo, a sua biodisponibilidade nos tecidos e a sua difusão foram aumentadas. É um medicamento utilizado por via oral para tratamento de bronquite, infecções de pele, dor de garganta, faringite, amigdalite, pneumonia, entre outros. A azitromicina possui propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Sua ação se dá através da inibição da síntese proteica bacteriana a partir da ligação reversível com subunidades ribossomais 50S. É considerado um dos antibióticos mais vendidos no mundo, principalmente com o seu aumento de uso durante a pandemia do Covid-19, já que estudos prévios demonstraram que há benefícios no uso da azitromicina em pacientes afetados pelo vírus Influenza (SULTANA, 2020).

Para o tratamento da Covid-19, a azitromicina apresentou efeito antiviral devido à afinidade com a ligação do receptor ECA2, por conta do gangliosídeo que se liga a proteína S, ou seja, o vírus se liga ao receptor ECA2 para entrar na célula do hospedeiro e, ao entrar por endocitose, a acidificação do endossomo facilita o escape viral e libera o nucleocapsídeo, sendo esse o ponto em que a azitromicina interfere por ser uma base fraca e se acumula intracelularmente no endossomo. Todavia, ainda não ficou claro se é dessa forma que o medicamento interfere na atividade viral, havendo a necessidade de mais estudos (GYSELINCK, 2020).

No entanto, pacientes diagnosticados com a Covid-19 não apresentaram redução de mortalidade ou no período de internação após a utilização da azitromicina. Portanto, para a Covid-19, este medicamento deve ter seu uso restrito em pacientes que apresentem pneumonias bacterianas (GYSELINCK, 2020).

4.2 IVERMECTINA

A ivermectina é um medicamento antiparasitário, apresentando eficácia no tratamento das patologias como oncocercose, estrogiloidíase, elefantíase, escabiose

e pedículos. O seu mecanismo de ação consiste em bloquear a transmissão sináptica relacionada ao ácido gama-aminobutírico (SILVA, 2021).

Em estudos realizados *in vitro* e em camundongos, a ivermectina demonstrou ser uma molécula com ação multifacetada, possuindo ação antitumoral e antiviral. Por conta da sua eficácia na ação antiviral, seu uso foi exacerbado na pandemia do coronavírus. Segundo Sharun *et al* (2020) o fármaco tem a capacidade de bloquear de forma específica o transporte nuclear, o qual é mediado pela proteína Importina α/β que inibe o efeito cascata, prejudicando o transporte de proteínas virais e, assim, impedindo que o vírus realize a transcrição e replicação viral (SILVA, 2021; SOUSA, 2021).

Contudo, durante a pandemia, a ivermectina foi distribuída associada aos outros fármacos descritos nesse trabalho mesmo sem ter sua eficácia comprovada para a Covid-19 (SILVA, 2021; SOUSA, 2021).

4.3 HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA

A hidroxicloroquina é um análogo da cloroquina, porém o perfil de segurança clínica da hidroxicloroquina é melhor que o da cloroquina se usado a longo prazo. Estes fármacos são agentes antimaláricos e imunomoduladores, possuindo também uma atividade antiviral direta, além de ser um antitrombótico (GAUTRET, 2020; ARSHAD, 2020).

Vários estudos *in vitro* demonstraram que esses fármacos causaram glicosilação de células produtoras de receptores ECA2, o que as torna refratária para a Covid-19. Entretanto, esses testes necessitam de mais estudos que comprovem sua eficácia frente ao vírus, uma vez que esses fármacos levam ao surgimento de muitos efeitos adversos (IMOTO, 2020).

Sendo assim, apesar do seu extremo uso durante a pandemia do Covid-19, não há estudos que demonstrem evidências concretas que apoiem o seu uso e os testes clínicos continuam escassos, sendo necessário avaliar a eficácia dessa classe de medicamentos para o tratamento (LIMA, 2021).

4.4 PREDNISOLONA

Os glicocorticoides são fármacos utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas, além de serem fisiologicamente secretados pela glândula suprarrenal. A sua ação anti-inflamatória está relacionada ao aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e à redução das citocinas pró-inflamatórias, à diminuição da inflamação através da inibição da produção de prostaglandina e leucotrienos, e à elevação da contagem de neutrófilos, plaquetas e hemácias (PRESCOTT, 2020; MOLINA, 2021).

A prednisolona é um análogo sintético da classe dos glicocorticoides muito utilizada em doenças inflamatórias crônicas, sendo altamente benéfica para o tratamento de patologias respiratórias. Dessa maneira, foi utilizada na pandemia do Covid-19 por auxiliar na prevenção do estado de hiper inflamação, porém ainda se faz necessário estudos que verifiquem as vantagens e desvantagens do seu uso (FIGUEIREDO, 2021).

4.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas são eventos clínicos em que há alteração de um fármaco por conta da presença e ação de outros fármacos, fitoterápico, alimentos, bebidas ou agentes químicos ambientais. Quando há a administração concomitante de dois medicamentos que possuem interação entre si, pode haver o aumento ou a diminuição do efeito terapêutico ou também o aparecimento de um efeito tóxico, podendo gerar diversos diversas consequências ao paciente (GILEAD SCIENCES, 2020).

Após o Ministério da Saúde aprovar a comercialização dos medicamentos de uso emergencial para a pandemia, houve a necessidade de atentar-se as interações medicamentosas entre eles, sendo essas avaliadas por eventos e correlações de fármacos em que não é recomendada sua coadministração, potencial de interação ou nenhuma interação clínica significativa (FERREIRA, 2020).

No que se refere aos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina, estes não devem ser coadministrados, uma vez que a cloroquina possui ações farmacocinéticas e o seu metabolismo é semelhante aos da hidroxicloroquina, podendo causar alto

risco de intoxicação. Outra interação medicamentosa importante de ser citada aparece na coadministração de remdesivir e cloroquina ou hidroxicloroquina, que gera efeitos de antagonismo da cloroquina na ativação metabólica intracelular e na atividade viral do remdesivir (Tabela 2) (GAUTRET, 2020; CUNHA *et al*, 2021).

Além disso, a administração de azitromicina e hidroxicloroquina, e azitromicina e cloroquina (Tabela 2), também causam interações medicamentosas, já que esses fármacos geram prolongamento do intervalo QT e podem causar as torsades de pointes (taquicardia ventricular). Esse intervalo representa a duração da sístole elétrica ventricular (despolarização e repolarização ventricular) e varia de acordo com a frequência cardíaca. Por conta disso, é ideal monitorar o intervalo QTc diariamente durante o tratamento com esses fármacos associados (GAUTRET, 2020; CUNHA *et al*, 2021; JUURLINK, 2020).

Tabela 2 – Representação da interação medicamentosa entre Azitromicina, Hidroxicloroquina/Cloroquina e Remdesivir

			INTERAÇÃO
Azitromicina	+	Cloroquina	Cloroquina aumenta a toxicidade da Azitromicina pelo intervalo QTc
Azitromicina	+	Hidroxicloroquina	Ambos aumentam o intervalo QTc
Cloroquina Hidroxicloroquina	+	Remdesivir	Cloroquina/Hidroxicloroquina diminuem os efeitos do Remdesivir por mecanismo de interação não especificado. A coadministração não é recomendada devido ao efeito antagonístico na ativação metabólica intracelular do Remdesivir e na atividade antiviral
Hidroxicloroquina	+	Cloroquina	Cloroquina aumenta a toxicidade da Hidroxicloroquina pelo intervalo QTc

Legenda: Interação medicamentosa entre azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e remdesivir, demonstrando suas alterações.

Fonte: Adaptado de MEDSCAPE, 2022.

Por conta de a patologia ainda não ser totalmente conhecida, é necessário o

cuidado com pacientes infectados e tratados com esses fármacos passíveis de interagirem entre si (Tabela 3), sendo necessário mais estudos para identificá-las.

Tabela 3 - Interação medicamentosa dos fármacos para tratamento da Covid-19

	Antibióticos			Antimaláricos		Antiparasitários		Antivirais						Corticóide		Imunoestimulante	Imunosupressor
	AZT	LEV	CLR	HQC	CQ	IVC	NTZ	ATV	LPV/r	RBV	RDZ	FPV	OSV	DEX	AM	INF β-1b	TCZ
Azt		□	□	□	□	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
LEV	□		□	□	□	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
CLR	□	□		□	□	□	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
HQC	□	□	□		●	□	Δ	□	□	□	●	Δ	Δ	□	□	□	□
CQ	□	□	□	●		□	Δ	□	□	□	●	Δ	Δ	□	□	□	□
IVC	Δ	Δ	□	□	□		Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
NTZ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
ATV	□	□	□	□	□	□	Δ		□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
LPV/r	□	□	□	□	□	□	Δ	□		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
RBV	Δ	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	□	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	□
RDZ	Δ	Δ	Δ	●	●	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
FPV	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
OSV	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ
DEX	Δ	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
AM	Δ	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ
INF β-1b	Δ	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		□
TCZ	Δ	Δ	Δ	□	□	Δ	Δ	Δ	Δ	□	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	□	

● Não devem ser co-administrados
□ Potencial interação clinicamente significativa que provavelmente exigirá monitoramento adicional, alteração da dosagem do medicamento ou momento de administração
Δ Nenhuma interação clinicamente significativa

Azt: Azitromicina; LEV: Levofloxacino; CLR: Clarithromicina; HQC: Sulfato de Hidroxicloroquina; CQ: Difosfato de Cloroquina; IVC: Ivermectina; NTZ: Nitaxizoxanida; ATV: Atazanavir; LPV/r: Lopinavir-ritonavir; RBV: Ribavirina; RDZ: Remdesivir; FPV: Favipinavir; OSV: Fosfato de Oseltamivir; DEX: Acetato de Dexametasona; AM: Acetato de Metilprednisolona; INF β-1b: Interferon Beta 1-b; TCZ: Tocilizumabe.

Legenda: representação dos fármacos utilizados para a Covid-19 e suas interações. Os medicamentos destacados em amarelo são os estudados nesse trabalho.

Fonte: UNIVERSITY OF LIVERPOOL, 2021.

5 DISCUSSÃO

Com o surgimento da SARS-CoV-2 e a urgência mundial, foi necessário o uso de diversos fármacos sem estudos científicos que demonstrassem sua eficácia para a patologia. Devido à essa necessidade emergente foi criado o “kit covid”, composto por: azitromicina, ivermectina e hidroxicloroquina/cloroquina, e ainda fazendo o uso exacerbado de corticosteroides. Sendo assim, esses fármacos foram utilizados sem relevância do seu real benefício e efeitos adversos aos pacientes (FERREIRA, 2020).

As reações adversas aos medicamentos são consideradas graves e podem prolongar o tempo de internação do paciente, agravando seu caso (Tabela 4). Um estudo de Melo *et al* (2021), avaliou as manifestações adversas nos pacientes que fizeram uso dos fármacos azitromicina, cloroquina e hidroxicloroquina concomitantemente, causando em especial o aparecimento de: doenças e alterações cardíacas (38,8%), doenças gastrointestinais (14,4%), doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (12,2%) e as doenças hepatobiliares (8,9%). Na qual, 56,4% dessas reações foram classificadas como graves, sendo que a principal foi a alteração cardíaca com prolongamento do intervalo QT que favoreceu o aparecimento de arritmias cardíacas, fibrilação ventricular, torsade de pointes e a morte súbita cardíaca. Assim, foi constatado que a cloroquina (48,4%), hidroxicloroquina (44,4%) e azitromicina (41,1%) foram os medicamentos mais associados a essa alteração.

Já a segunda maior reação adversa dos fármacos relatada no estudo foi a diarreia, sendo causada principalmente pela azitromicina quando comparada aos outros medicamentos (MELO *et al*, 2021).

A terceira reação mais identificada foram as doenças hepatobiliares, na qual o estudo relatou que de 14,8% a 53,1% dos pacientes com Covid-19 a apresentaram. Esse fator podia estar relacionado com a elevação das enzimas devido a própria doença, por infecção viral nos hepatócitos, lesão ao sistema imunológico e a hepatotoxicidade por medicamentos (MELO *et al*, 2021).

Tabela 4 - Manifestações adversas dos fármacos

Principais SOC e PT envolvidos	Azitromicina n (%)	Cloroquina n (%)	Hidroxicloroquina n (%)
Doenças cardíacas e investigações de alterações cardíacas (n = 245; 38,8%)			
Prolongamento do intervalo QT	23 (41,1)	15 (48,4)	165 (44,4)
Taquicardia	1 (1,8)	-	10 (2,7)
Outros distúrbios cardíacos	2 (3,6)	3 (9,7)	12 (3,2)
Doenças gastrointestinais (n = 91; 14,4%)			
Diarreia	10 (17,9)	-	24 (6,4)
Náuseas	-	1 (3,2)	15 (4,0)
Outros distúrbios gastrointestinais	1 (1,8)	1 (3,2)	16 (4,3)
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos (n = 77; 12,2%)			
Prurido	-	2 (6,4)	4 (1,1)
Erupção cutânea	4 (7,1)	2 (6,4)	5 (1,3)
Outros distúrbios de pele	1 (1,8)	-	-
Doenças hepatobiliares (n = 56; 8,9%)			
Transaminases aumentadas	4 (7,1)	2 (6,4)	28 (7,5)
Hepatotoxicidade	4 (7,1)	-	4 (1,1)
Outros distúrbios hepáticos	-	-	2 (0,5)
Doenças dos sistemas hematológico e linfático (n = 44; 7,0%)			
Anemias não hemolíticas e depressão medular	-	-	15 (4,0)
Outros distúrbios hematológicos	-	-	16 (4,3)
Outros SOC (n = 109; 18,2%)	6 (10,7)	5 (16,1)	56 (15,1)
Total geral	56 (8,9)	31 (4,9)	372 (59,0)

Legenda: Principais manifestações adversas segundo o sistema-órgão-classe (SOC) e terminologia preferida da reação (PT) dos fármacos azitromicina, cloroquina e hidroxicloroquina.

Fonte: MELO, 2021.

De acordo com os fármacos utilizados para o tratamento da Covid-19, a azitromicina possuiu uma grande eficácia em relação aos resultados positivos. Estudos prévios demonstraram que há benefícios no uso da azitromicina em pacientes afetados pelo vírus Influenza, o que levou à sua utilização na Covid-19. No entanto, pacientes diagnosticados com Covid-19 não apresentaram redução de mortalidade ou redução no período de internação após utilização da azitromicina. Dessa forma, para a Covid-19, este medicamento deveria ter seu uso restrito em pacientes que apresentem pneumonias bacterianas (CUNHA, 2021).

No que se diz respeito a utilização de hidroxicloroquina e cloroquina, Boulware

et al (2020), em um estudo randomizado, realizou o ensaio clínico comparando os efeitos dos fármacos com o placebo e, chegou na conclusão que esses medicamentos não preveniram a Covid-19 nessa análise. Já o estudo publicado por Chen *et al* (2020) demonstrou uma diferença significativa entre os efeitos dos fármacos (hidroxicloroquina/cloroquina) e do placebo, sendo que o fármaco apresentou um tempo de recuperação clínica estável, ou seja, foi capaz de normalizar a temperatura corporal, aliviar a tosse do paciente, não gerar efeitos adversos graves e melhorar os casos de pneumonia. Contudo, foi concluído que pôr o fármaco ser um imunomodulador a amenização desses sintomas já era esperada, entretanto apresentou ineficácia na redução da mortalidade e a incapacidade de reduzir a carga viral dos pacientes tratados.

Outro estudo realizado na Austrália teve o objetivo de analisar a atividade antiviral da Ivermectina, observando uma redução de 93% da atividade do RNA viral após 24h e de 99% após 48h nas células dos pacientes positivos. Entretanto, de acordo com Silva *et al* (2021), a utilização desse fármaco não tem embasamento científico o suficiente para ser utilizado como profilaxia para o Covid-19 (MARRA *et al*, 2020).

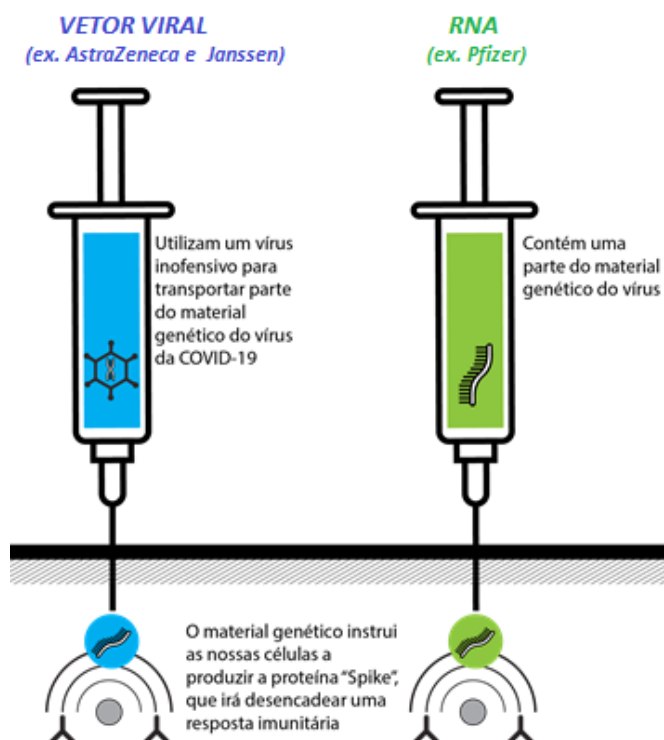
Segundo Matthay *et al* (2020), os corticoides utilizados para o tratamento da Covid-19 necessitam de atenção, devendo somente ser utilizados para pacientes com presença de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pois ocasionaram atraso na depuração viral e aumento da mortalidade dos pacientes que o utilizaram sem indicação. Outra pesquisa conduzida por Wu *et al* (2020), concluiu que a metilprednisolona reduziu significativamente a mortalidade em pacientes com pneumonia decorrentes de Covid-19. De acordo com Andrade (2020), a utilização da metilprednisolona auxiliou na melhora dos sintomas nos pacientes, entretanto elevou a taxa de mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica invasiva para pacientes que fizeram o seu uso de forma inadequada. No entanto, as evidências são inconclusivas, devendo-se evitar o uso desses fármacos em pacientes com Covid-19. Todavia, o seu uso deve ser considerado em casos como a Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA) de moderada a grave, sem suspeitas de coinfeções bacterianas, em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e após 10-14 dias do início dos sintomas de Covid-19 (ANDRADE, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em vista disso, os estudos demonstraram que o uso dos medicamentos para a Covid-19 foi exacerbado, tanto na forma de prescrição médica quanto na automedicação por fácil acesso a informações errôneas. Para evitar a automedicação é importante maiores publicações sobre o assunto por parte da Vigilância Sanitária, além de melhoria de políticas públicas, ações de conscientização e atuação dos profissionais da saúde na atenção básica, ressaltando as orientações quanto ao uso dos fármacos e, assim, reduzindo a incidência e riscos da automedicação. Além disso, os profissionais também devem-se atentar ao prescrever tais medicamentos, já que, frente ao Covid-19, são necessárias pesquisas clínicas em larga escala para esclarecimento de todos os mecanismos de ação (MESQUITA *et al*, 2022; CHEN *et al*, 2020).

Assim, com o avanço da pandemia do Covid-19 e de forma a reduzir a disseminação do vírus, houve o desenvolvimento de vacinas como forma preventiva da patologia. Dentre milhares de estudos, 4 vacinas foram aprovadas pela OMS para aplicação na população, sendo: Astrazeneca, a qual é produzida utilizando o modelo de vetor viral, ou seja, é composta por um único vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, sendo este não capaz de ocasionar a replicação viral que expressa a glicoproteína S do SARS-CoV-2; CoronaVac que é desenvolvida com o vírus inativado e causa menos efeitos adversos, sendo administrada via intramuscular e a dose composta por 0,5ml contendo 600 SU do antígeno do vírus inativado; Janssen também utiliza a técnica vetor viral, porém em dose única; e a vacina da Pfizer que é uma nanopartícula lipídica formulada de mRNA modificada com nucleosídeo, sendo responsável por codificar a glicoproteína de pico de pré-fusão do SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, sendo aplicada 2 doses (Figura 5) (ARAUJO *et al*, 2021; FILHO *et al*, 2022).

Figura 5 – Vacinação



Legenda: Representação da vacina AstraZeneca, Janssen e Pfizer. As de Vetor Viral utilizam um outro vírus modificado - o adenovírus - como veículo para transportar para dentro das células as instruções genéticas que vão levar à produção da proteína "Spike". Já a de RNA utilizam material genético do vírus que tem as instruções para fazer a proteína "Spike".

Fonte: Adaptado de CIÊNCIA VIVA, 2022.

De acordo com Freire (2020), as vacinas que contêm o adenovírus recombinante possuem programação específica para infecção celular humana, ou seja, funcionam como transportador de material genético externo ao do indivíduo infectado pelo coronavírus. No caso da vacina Janssen, o gene impede que o adenovírus se replique e que cause desenvolvimento da patologia.

As vacinas possuem eficácia comprovada, afetando o desenvolvimento do vírus. Além de todo o procedimento de prevenção, a vacinação foi responsável pelo controle de novos casos da doença no Brasil e no mundo. Um estudo da Universidade

Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) e do Instituto Federal da Paraíba (IFPB) comprovou que o avanço da vacinação no Brasil gerou uma redução de 96,44% das mortes causadas pelo coronavírus, enfatizando a eficácia das vacinas para a pandemia (QUINTELLA *et al*, 2020; ARAUJO *et al*, 2021).

Analisando o painel de óbitos por Covid-19 disponibilizado pela OMS, o Brasil está em 2º lugar com um total de 606.246 casos de óbitos (até início de novembro de 2022). Algumas das agravações para essa situação foram as descrenças sobre a eficácia da vacinação e na suposição de que os tratamentos existentes são preventivos para a Covid-19, fator não comprovado até então (ARAUJO *et al*, 2021).

Conclui-se que o uso emergencial dos fármacos durante a pandemia foi experimental e sem dados disponíveis na literatura que comprovassem sua eficácia para a Covid-19. Dessa maneira, por conta dos diversos estudos citados no presente trabalho, há a necessidade de maiores monitoramentos dos pacientes em uso desses medicamentos, devendo ser relatado as reações adversas as autoridades públicas de saúde, como a ANVISA. Também é fundamental que os profissionais da saúde tenham em mente as interações, reações e os malefícios que esses fármacos podem causar para os pacientes. Além disso, é essencial a conscientização da população com relação a eficácia das vacinas disponíveis, demonstrando ser o melhor método de prevenção e redução da mortalidade até então.

REFERÊNCIAS

- AFFONSO, A. O risco das mutações. **FAPESP**, 2021. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/o-risco-das-mutacoes/> . Acesso em: 26 set. 2022
- ANDRADE, K. R. C. *et al.* **Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 9, p. 3517-3553, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/wpdCwKFXSTbtfnN5m4jsyP/?lang=pt> . Acesso em: 20 ago. 2022
- ARSHAD, S. *et al.* Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>. Acesso em: 29 set. 2022.
- ARAUJO, F.H.A *et al.* Lighting the populational impact of COVID-19 vaccines in Brazil. **World Scientific**, 2021. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S0218348X22500669> . Acesso em: 23 out. 2022.
- BOBAN, M. Novel corona virus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. **The international journal of clinical practice.** 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13868>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- BOULWARE, D.R. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492293/#affiliation-1> . Acesso em: 06 out. 2022.
- CIÊNCIA VIVA. Décadas de ciência para dias de vacinas. **In: Ciência Viva.** Portugal, 2022. Disponível em: <https://www.cienciaviva.pt/divulgacao-cientifica/vacinas-covid19>. Acesso em: 28 out. 2022.
- CORONAVÍRUS BRASIL. Painel de controle, 2022. In: CORONAVÍRUS BRASIL. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/> . Acesso em: 31 out. 2022.
- CUNHA, N.R.C. *et al.* Potential medicine interactions in the treatment of COVID-19: a Study of the drugs most often used to combat the disease. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/33304/pdf> . Acesso em: 05 out. 2022.
- CUNHA, T.K.O. Corticoid treatment in patients with chikungunya fever: an integrative literature review. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.6, p. 55806-55816 jun. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/30915> . Acesso em: 05 de out. 2022.

CHEN, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. **Medrxiv, Cold Spring Harbor Laboratory**, 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. Acesso em: 06 out. 2022.

FERREIRA, L.L.G *et al.* Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Impactos da pandemia** • Estud. av. 34 (100), 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/gnxzKMshkcpd7kgRQy3W7bP/?lang=pt> . Acesso em: 27 ago. 2022.

FIGUEIREDO, B.Q. *et al.* Corticosteroides as a therapeutic for covid-19: a review of the literature. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. Disponível em: 10.34119/bjhrv4n4-154 . Acesso: 04 out. 2022.

FILHO, A.S.V. *et al.* Covid-19 Vaccines: A Literature Review. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.1, p.1880-1901, 2022. Disponível em: 10.34117/bjdv8n1-121. Acesso em: 23 out. 2022.

FORCHETTE, L. *et al.* A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1> . Acesso em: 23 set. 2022.

FREIRE, M. G. Vacina de Oxford: passaporte para a vida em liberdade? **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento do isecensa**, V. 3, N. 7. 2020. Disponível em: https://ojs3.perspectivasonline.com.br/boletim_p_d/article/view/2177 . Acesso em: 23 out. 2022.

FURLOW, B. Covacta trial raises questions about tocilizumab's benefit in Covid-19. **Lancet Rheumatol.**, v.2, n.10, p.592, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929415/> . Acesso em 25 out. 2022.

GAUTRET, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial**, 2020. Disponível em: www.elsevier.com/locate/ijantimicag. Acesso em: 29 set. 2022.

GILEAD SCIENCES. COVID-19: Interações medicamentosas. **University of Liverpool**, 2020. Disponível em: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker> . Acesso em: 5 out. 2022.

GYSELINCK, I. *et al.* Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. **BMJ Open Resp Res**, 2021. Disponível em: doi:10.1136/bmjresp-2020-000806 . Acesso em: 30 set. 2022.

HANSEN, J. *et al.* Studies in humanized mice and convalescent humans yield a Sars-CoV-2 antibody cocktail. **Science**, v.369, n.6506, p.1010-14, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299284/> . Acesso em: 25 out. 2022.

- IMOTO, A.M. *et al.* Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em ciências da saúde**, 2020. Disponível em:
<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/653/289> . Acesso em: 02 out. 2022.
- INDARI, O. *et al.* Uma atualização sobre terapia antiviral contra SARS-CoV-2: até onde chegamos? **Frente Pharmacol. Seg. Farmacologia Experimental e Descoberta de Medicamentos**, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.632677> . Acesso em: 27 set. 2022.
- INSTITUTO BUTANTAN. Por que acontecem mutações do SARS-CoV-2 e quais as diferenças entre cada uma das variantes. 2021. Disponível em:
<https://butantan.gov.br/noticias/por-que-acontecem-mutacoes-do-sars-cov-2-e-quais-as-diferencas-entre-cada-uma-das-variantes> . Acesso em: 01 set. 2022.
- JUURLINK, D.N. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. **CMAJ**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200528> . Acesso em: 05 out. 2022.
- LEDFORD, H. Evidence lags behind excitement over blood plasma as a coronavirus treatment. **Nature**, v.584, n.7822, p.505, 2020. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02324-2> . Acesso em: 05 out. 2022.
- Li, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **J. Pharmaceut. Anal.** 10 (2), 102–108, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001> . Acesso em: 02 set. 2022.
- LIMA, L.V.A. *et al.* Uso de aminoquinolinas (Cloroquina e Hidroxicloroquina) no tratamento da COVID-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, 2021. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20907/19428> . Acesso em: 04 out. 2022.
- MARRA, L. P. *et al.* **Ivermectina para Covid-19. Revisão sistemática rápida.** Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistematica-rapida2/> . Acesso em: 20 de out. 2022.
- MATTHAY, M. A., *et al.* Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 12, p. 6218-6221, 2020. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976118/#:~:text=The%20authors%20assessed%20subjects%20retrospectively,mortality%20and%20delayed%20viral%20clearance> . Acesso em: 26 out. 2022.
- MEDSCAPE. Drug interactions: ivermectin, azithromycin, prednisolone, hydroxychloroquine sulfate, chloroquine and remdesivir. *In: MEDSCAPE*. New York: Medscape, c2022.

MELO, J.R.R. *et al.* Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system. **Reports in public health**, 2021. Disponível em: http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/documentacao_e_divulgacao/doc_biblioteca/bibli_servicos_produtos/bibli_informativo/bibli_inf_2006/Cad-Saude-Publica_v.37_n.1.14.pdf . Acesso em: 06 out. 2022.

MESQUITA, A.K.F *et al.* Resolution change as strategies to avoid self-medication to health in times of a Covid-19 pandemic: uma bibliographic review. **Brazilian Journal of Health Review**, 2022. Disponível em: 10.34119/bjhrv5n3-244 . Acesso em: 26 out. 2022.

MIRZAEI, R. *et al.* Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology**, 2020. Disponível: 10.1002/iub.2356 . Acesso em: 04 out. 2022.

MOLINA, P. **Fisiologia Endócrina**. McGraw Hill Brasil, 2021.

OLIVEIRA, E.D. *et al.* Viricidal Action of Gel Alcohol. **Diversitas Journal**, Volume 6, Número 1, 2021. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/1481-Arquivo%20contendo%20o%20artigo%20sem%20a%20identifica%C3%A7%C3%A3o%20dos%20autores-6665-7625-10-20210129.pdf . Acesso em: 02 out. 2022.

PRESCOTT, H. C. *et al.* Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. **JAMA**, v. 2, n. 1, 4 p. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770275#:~:text=The%20Surviving%20Sepsis%20Campaign%20guidelines,recommendation%20until%20further%20high%2Dquality> . Acesso em: 13 out. 2022.

QUINTELLA, C.M. *et al.* Coronavirus Vaccines (COVID-19; SARS-COV-2): preliminary review of articles, patents, clinical trials and Market. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 1, p. 3-12, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i1.35871> . Acesso em: 23 out. 2022.

REHMAN, S. U, *et al.* COVID-19 challenges and its therapeutics. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112015> . Acesso em: 01 set. 2022.

SAMUDRALA, P.K *et al.* Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology** 883, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375> . Acesso em: 02 set. 2022.

SANCHES, F.G. **Paraepidemia: o papel das coinfeções microbianas e superinfecções na covid-19**, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento de Oficiais Médicos) - Escola de Saúde do Exército. Rio de Janeiro, Ministério da Defesa, 2021. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/9628/1/Cap_Fabiano%20Guerra%20Sanches.pdf . Acesso em: 20 out. 2022.

SHARMA, A. *et al.* COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses** 2021, 13, 202. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13020202> . Acesso em: 20 ago. 2022.

SHARUN, K. *et al.* Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, 2020. Disponível em <Link>. Acesso em: 24 out. 2022

SILVA, L.G. *et al.* Ivermectin: the panacea for prophylactic treatment of COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/29936/23596> . Acesso em: 01 out. 2022.

SOUSA, F.P. *et al.* Ivermectin and its broad spectrum of action: a literary review. **Brazilian Journal of Development**, 2021. Disponível em: 10.34117/bjdv7n12-488 . Acesso em: 01 out. 2022.

SOUZA, W. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the Covid-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41562-020-0928-4> . Acesso em: 02 out. 2022.

SULTANA, J. *et al.* Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. **Springer Nature Switzerland**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7> . Acesso em 29 set. 2022.

UNIVERSITY OF LIVERPOOL. COVID-19 Interações Medicamentosas. 2021. Disponível em: www.covid19-druginteractions.org/Checker. Acesso em: 28 set. 2022.

Wu, Y.C. *et al.* Overview of the 2019 novel coronavirus (2019- nCoV): the pathogen of severe specific contagious pneumonia (SSCP). **J. Chin. Med. Assoc.** 83 (3), 217–220, 2020. Disponível em: <https://tools.ovid.com/coronavirus/oft/02118582-900000000-99813.pdf> . Acesso em: 19 set. 2022.