

Avaliação da eficácia de medicamentos antiparasitários associados ou não a vitamina D no tratamento da Covid-19: uma revisão integrativa

Evaluation of the effectiveness of antiparasitic drugs associated or not with vitamin D in the treatment of Covid-19: an integrative review

Evaluación de la efectividad de los fármacos antiparasitarios asociados o no a la vitamina D en el tratamiento de la Covid-19: una revisión integradora

Rodrigo Dias Ambrósio^{1*}, Alexandre Mitsuo Mituiassu¹.

RESUMO

Objetivo: Verificar e revisar a eficácia de medicamentos antiparasitários (cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e metronidazol) e da vitamina D, no tratamento da Covid-19. **Métodos:** Estudo do tipo revisão integrativa. **Resultados:** Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina não evitaram a necessidade de oxigênio suplementar, internação em UTI, ventilação invasiva ou óbito entre pacientes com forma grave de Covid-19. Não foram observados resultados clinicamente relevantes e nem efeitos significativos na sobrevida ou hospitalizações em favor da ivermectina. O uso de nitazoxanida não evitou a hospitalização e nem contribuiu para acelerar a resolução dos sintomas da Covid-19. Foi destacado que metronidazol contribuiu para reduzir os níveis de algumas citocinas, no entanto *não* teve interferência na saturação de oxigênio, tempo de internação e mortalidade. Embora tenham sido encontradas taxas mais altas de deficiência de vitamina D entre casos graves de Covid-19, a suplementação com esta vitamina em protocolos terapêuticos ainda carece de mais estudos. **Considerações finais:** Não há consenso na literatura sobre a efetividade dos agentes antiparasitários e da vitamina D na resolução dos sintomas, na redução da necessidade de ventilação mecânica, no tempo de hospitalização e na redução da mortalidade por Covid-19.

Palavras-chave: COVID-19, Agentes antiparasitários, Antivirais, Vitamina D.

ABSTRACT

Objective: To verify and review the effectiveness of antiparasitic drugs (chloroquine, hydroxychloroquine, nitazoxanide and metronidazole) and vitamin D in the treatment of Covid-19. **Methods:** An integrative review study. **Results:** Both chloroquine and hydroxychloroquine did not prevent the need for supplemental oxygen, ICU admission, invasive ventilation, or death among patients with severe Covid-19. No clinically relevant results or significant effects on survival or hospitalizations were observed in favor of ivermectin. The use of nitazoxanide did not prevent hospitalization or help to speed up the resolution of Covid-19 symptoms. It was highlighted that metronidazole contributed to reduce the levels of some cytokines, however it did not interfere with oxygen saturation, length of hospital stay and mortality. Although higher rates of vitamin D deficiency have been found among severe cases of Covid-19, supplementation with this vitamin in therapeutic protocols still needs further studies. **Final considerations:** There is no consensus in the literature on the effectiveness of antiparasitic agents and vitamin D in resolving symptoms, reducing the need for mechanical ventilation, hospitalization time and reducing mortality from Covid-19.

Key words: COVID-19, Antiparasitic agents, Antivirals, Vitamin D.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

*E-mail: rodrigoambrosiomedicina@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Comprobar y revisar la efectividad de los medicamentos antiparasitarios (cloroquina, hidroxiclороquina, nitazoxanida y metronidazol) y vitamina D en el tratamiento de la Covid-19. **Métodos:** Estudio de revisión integradora. **Resultados:** Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina no evitaron la necesidad de oxígeno suplementario, el ingreso en la UCI, la ventilación invasiva o la muerte entre los pacientes con covid-19 grave. No se observaron resultados clínicamente relevantes o efectos significativos sobre la supervivencia o las hospitalizaciones a favor de la ivermectina. El uso de nitazoxanida no impidió la hospitalización ni ayudó a acelerar la resolución de los síntomas de Covid-19. Se destacó que el metronidazol contribuyó a reducir los niveles de algunas citoquinas, sin embargo no interfirió con la saturación de oxígeno, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Aunque se han encontrado tasas más altas de deficiencia de vitamina D entre los casos graves de Covid-19, la suplementación con esta vitamina en los protocolos terapéuticos aún necesita más estudios. **Consideraciones finales:** No existe consenso en la literatura sobre la efectividad de los antiparasitarios y la vitamina D en la resolución de los síntomas, la reducción de la necesidad de ventilación mecánica, el tiempo de hospitalización y la reducción de la mortalidad por Covid-19.

Palabras clave: COVID-19, Agentes antiparasitarios, Antivirales, Vitamina D.

INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus denominado Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), tornou-se uma pandemia que tem afligido o mundo todo, causando milhares de mortes diariamente segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2022).

Em dezembro de 2019, as primeiras notificações desta doença foram apresentadas em Wuhan, na região de Hubei, na China (ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020). Dada sua rápida disseminação em direção aos outros países, em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a Covid-19 uma emergência de saúde pública com relevância internacional e em uma pandemia em 11 de março de 2020 (SINGH B, et al., 2021). Époça em que já se registravam mais de 56 mil casos da doença e mais de 2.390 mortes, segundo a OMS (2022). Desde o seu surgimento na China, até o dia 11 de fevereiro de 2022, foram notificados à OMS 404.910.528 casos confirmados, incluindo 5.783.776 mortes por Covid-19 em todo o mundo (OMS, 2022).

O SARS-CoV-2 é um beta coronavírus envelopado com estrutura semelhante aos vírus responsáveis por surtos epidêmicos anteriores, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002, causada pelo SARS-CoV-1, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012, cujo agente infeccioso foi o MERS-CoV (ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020).

No entanto, embora o SARS-CoV-2 tenha uma taxa de mortalidade significativamente menor do que seus antecessores, ele é muito mais contagioso (GALAN LEB, et al., 2021). Sua transmissão se dá por contato direto com pessoas infectadas, ou indiretamente por contato com secreções respiratórias em objetos e superfícies, ou por gotículas provocadas por espirros e tosse (SINGH B, et al., 2021).

O curso da doença pode ter um espectro de manifestações que varia de assintomática a grave e até fatal (MAHMUD R, et al., 2021). Os sintomas geralmente aparecem após um período de incubação de cerca de cinco dias. Os mais comuns são febre, tosse, fadiga, dor de cabeça, hemoptise e dispneia. Nos casos mais graves, os pacientes podem desenvolver pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, problemas cardíacos agudos e falência de vários órgãos e vir a óbito (ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020).

Estudos laboratoriais mostraram aumento da contagem de leucócitos, dos quais 70% são neutrófilos. Além disso, foi observado aumento dos níveis plasmáticos da proteína C reativa (PCR) e de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL) 1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GMCSF) e interferon-gama (IFN- γ), que são motivadas para promover a gravidade da doença (HUANG C, et al., 2020).

Nos últimos dois anos, a busca incessante por medicamentos que possam prevenir e/ou tratar a Covid-19, levou a comunidade médica-científica a testar várias alternativas terapêuticas e reposicionamento de fármacos, incluindo, entre outros, agentes antiparasitários, antivirais imunomoduladores, anticoagulantes, antibióticos, inibidores do sistema renina-angiotensina e glicocorticoides (VALLEJOS J, et al., 2021). O que fez com que, devido à urgência da situação, diversos agentes terapêuticos fossem reaproveitados e usados empiricamente antes mesmo da realização de estudos clínicos robustos (TACCONE FS, et al., 2021).

Além disso, como a cobertura vacinal ótima a nível mundial ainda não foi possível e à medida que a pandemia continua com o surgimento de novas variantes, as infecções sintomáticas, possivelmente, ainda acontecerão em futuro próximo, o que faz com que ainda haja um grande interesse em se usar medicamentos já existentes no tratamento da doença (SINGH B, et al., 2021).

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo verificar na literatura acerca da eficácia de medicamentos antiparasitários (cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e metronidazol) e da vitamina D no tratamento da Covid-19.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa, onde foi empregada a revisão de literatura. Foram utilizados artigos científicos publicados em inglês disponíveis na base de dados bibliográficos da National Library of Medicine (PubMed), publicados na íntegra, seguindo a triagem de títulos e resumos.

Os estudos relevantes foram identificados utilizando-se os descritores: Covid-19, agentes antiparasitários, antivirais e vitamina D, permitindo a definição do campo de interesse dos documentos a serem pesquisados.

Foram selecionados artigos publicados nos anos de 2020 a fevereiro de 2022 relacionados à Covid-19, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não), revisões de literatura e revisões sistemáticas, nos quais foram avaliados os seguintes dados: progressão da doença (necessidade de ventilação mecânica e mortalidade) e efeitos adversos relacionados aos descritores Covid-19, antiparasitários, antivirais e vitamina D.

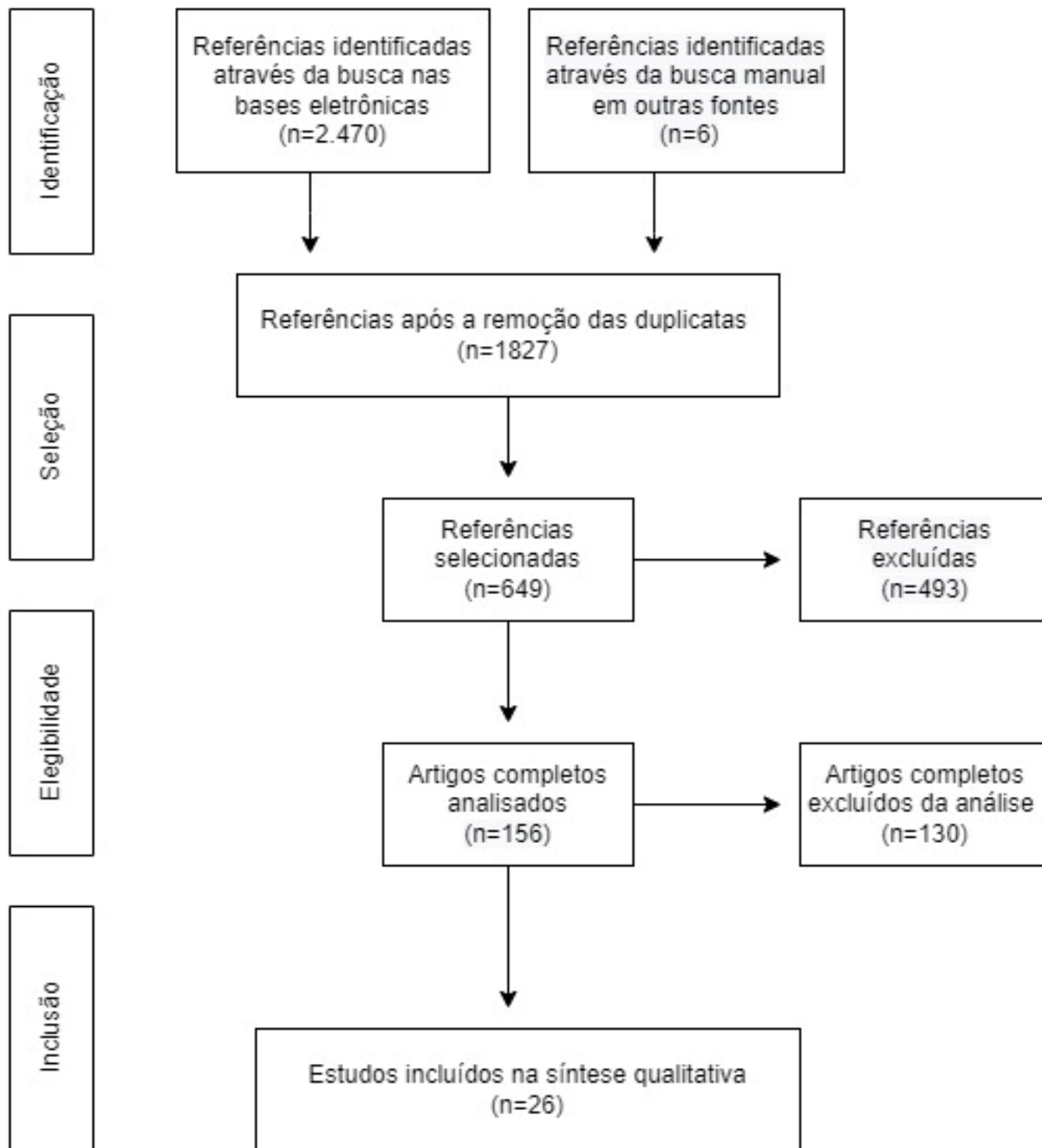
Foram excluídos os trabalhos que correlacionavam os medicamentos antiparasitários escolhidos com outros suplementos que não fossem a vitamina D, bem como aqueles cuja intervenção no tratamento da doença não incluísse pelo menos um dos seguintes agentes: cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e metronidazol, usados isoladamente ou em combinação com outros tratamentos.

Quanto ao processo de seleção e de análise dos estudos, as referências selecionadas foram incluídas em uma biblioteca única no programa Mendeley. Após a leitura na íntegra dos trabalhos selecionados, foram criadas duas bibliotecas, uma relacionada ao tratamento farmacológico com antiparasitários e antivirais e outra relacionada à vitamina D, nas quais constavam todas as referências selecionadas.

RESULTADOS

Na primeira fase da busca, utilizando-se os descritores Covid-19 e antiparasitários foram encontrados um total de 1878 estudos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 114 estudos foram recuperados, destes, 94 foram excluídos pela triagem do título e resumo. Após a avaliação quanto à elegibilidade foram selecionados 20 artigos. Ao utilizar os descritores Covid-19 e vitamina D foram encontrados 598 estudos, dos quais, após os critérios de inclusão e exclusão, resultaram em 42 estudos, depois de analisados os títulos e resumos, 6 foram considerados elegíveis pela relevância, perfazendo um total de 26 artigos para a elaboração deste estudo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos para a revisão.



Fonte: Ambrosio RD e Mituiassu AM, 2022.

No **Quadro 1** são listados os 26 estudos analisados, dos quais foram extraídos os seguintes dados: Ano, autor, objetivos, metodologia utilizada e conclusões dos autores.

Quadro 1 - Características dos artigos disponíveis na base de dados PubMed - 2020-2022, incluídos no estudo.

N	Autores (ano)	País	Objetivo	Método	Conclusões
1	AXFORS C, et al. (2021).	EUA e outros	Estimar os efeitos da hidroxicloroquina e da cloroquina na sobrevivência no Covid-19	Revisão Sistemática com metanálise	O tratamento com hidroxicloroquina está associado ao aumento da mortalidade em pacientes com Covid-19 e não há benefício da cloroquina.
2	BLUM VF, et al. (2021)	Brasil	Avaliar a segurança e o efeito na detecção do RNA do SARS-COV-2 entre pacientes tratados com nitazoxanida em comparação com placebo.	Ensaio clínico piloto randomizado, duplo-cego,	Observou-se uma diminuição evidente no tempo de alta hospitalar, evolução mais rápida para a negatividade do RT-PCR SARS-COV-2 e uma maior redução de marcadores inflamatórios entre pacientes tratados com nitazoxanida em comparação com placebo.
3	CALY L, et al. (2020).	Austrália	Relatar que a ivermectina demonstrou ter atividade antiviral de amplo espectro in vitro, é um inibidor do vírus causador (SARS-CoV-2)	Ensaio in vitro	As 24 h, houve uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de vírions liberados) das amostras tratadas com ivermectina em relação ao veículo DMSO (dimetilsulfóxido).
4	CAMPI I, et al. (2021)	Itália	Investigar prospectivamente, a associação entre os níveis de 25OHD na admissão hospitalar e a gravidade da Covid-19 e a mortalidade relacionada durante o curso da hospitalização.	Estudo prospectivo	Os níveis circulantes de 25OHD foram mais baixos em pacientes hospitalizados com Covid-19 gravemente sintomáticos do que em indivíduos com sintomas médios de Covid-19 e em controles não infectados por SARS-CoV-2.
5	CHIVESE T, et al. (2021)	Catar e outros	Sintetizar os resultados de revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia e segurança da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) com ou sem azitromicina para o tratamento de Covid-19.	Revisão Sistemática com metanálise	Há evidências conclusivas de que CQ e HCQ, com ou sem azitromicina, não são eficazes no tratamento da Covid-19 ou de sua exacerbação.
6	FARID N, et al. (2021)	Alemanha / Israel	Explicar a conversa cruzada entre a vitamina D ativa e a enzima conversora de angiotensina 2.	Revisão de Literatura	Não há evidências suficientes sobre a associação entre os níveis de vitamina D e a gravidade e mortalidade por Covid-19.
7	GALAN L, et al. (2021)	Brasil	Avaliar a segurança e eficácia de CQ, HCQ ou ivermectina enteral em pacientes internados por infecção por SARS-CoV-2.	Estudo randomizado, duplo-cego de fase 2.	A mortalidade foi muito semelhante nos três braços, sugerindo que os três medicamentos são igualmente ineficazes nesse cenário.
8	GAO J, et al. (2020)	China	Recomendar o uso da cloroquina e hidroxicloroquina nas Diretrizes para Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Causado pelo Covid-19 emitido pelo National Health Comissão da República Popular da China.	Relatório	As atividades antiviral e anti-inflamatória da cloroquina e hidroxicloroquina podem ser responsáveis por sua eficácia no tratamento de pacientes com pneumonia por Covid-19.
9	GAUTRET P, et al. (2020)	França	Avaliar o efeito da hidroxicloroquina nas cargas virais respiratórias.	Estudo Clínico de braço único	O tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com Covid-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.

N	Autores (ano)	País	Objetivo	Método	Conclusões
10	GHAREBAGHI R, et al. (2020)	Irã	Apresentar evidências da literatura de manifestações imunológicas da infecção por Covid-19 e o efeito potencial do metronidazol em neutralizar a maioria dessas características imunopatológicas.	Revisão de Literatura	Com base nas manifestações imunológicas relatadas da infecção por Covid-19, o metronidazol pode servir como um potencial candidato para neutralizar a maioria das características imunopatológicas da doença.
11	GRANT WB, et al. (2020)	EUA	Discutir as evidências sobre o uso de Vitamina D em pessoas com risco de desenvolver Covid-19, com foco nas questões de segurança da suplementação de Vitamina D.	Revisão de Literatura	Para o tratamento de pessoas infectadas com Covid-19, doses mais altas de vitamina D 3 podem ser úteis. Ensaios clínicos randomizados e grandes estudos populacionais devem ser conduzidos para avaliar essas recomendações.
12	HETTA HF, et al. (2021)	Egito e outros	Discutir diferentes mecanismos possíveis pelos quais a vitamina D pode reduzir eficientemente o risco de infecções por meio da modulação da imunidade inata e adaptativa contra vários tipos de infecções.	Revisão de Literatura	É aconselhável realizar mais estudos abordando a influência observada dos níveis de vitamina D para reduzir o risco de infecção e mortalidade por Covid-19.
13	IZCOVICH A, et al. (2021)	EUA e Chile	Resumir os efeitos da ivermectina para a prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19 e avaliar inconsistências nos resultados de estudos individuais com foco no risco de viés devido a limitações metodológicas	Revisão Sistemática.	A ivermectina pode não melhorar os resultados clinicamente importantes em pacientes com Covid-19 e seus efeitos como intervenção profilática em indivíduos expostos são incertos
14	KAZEMPOUR M, et al. (2021)	Irã	Investigar o impacto anti-inflamatório do metronidazol na Covid-19	Ensaio clínico randomizado e simples-cego	Os achados mostraram o impacto anti-inflamatório do metronidazol no paciente com inflamação respiratória inferior devido ao Covid-19.
15	MAHMUD R, et al. (2021)	Bangladesh	Avaliar se a ivermectina combinada com doxiciclina reduziu o tempo de recuperação clínica em adultos com infecção por Covid-19.	Estudo randomizado, cego e controlado por placebo em pacientes com sintomas leves a moderados de Covid-19.	A proporção de pacientes que permaneceram RT-PCR positivo no dia 14 e cuja doença não progrediu foi significativamente menor no grupo de tratamento do que no grupo placebo.
16	MALEK MAHDAVI A (2020)	Irã	Discutir as possíveis vias de conexão da vitamina D, Covid-19 e sua terapia, com foco no RAS e ACE2	Revisão de Literatura	Direcionar a regulação negativa desequilibrada de RAS e ACE2 com vitamina D na infecção por SARS-CoV-2 pode ser uma abordagem terapêutica potencial para combater a expansão do Covid-19 e SDRA induzida.
17	PATRÌ A e FABBRICINI G (2020)	Itália	Hipotetizamos que o HCQ e a ivermectina poderiam atuar de maneira consequente e sinérgica se administrados simultaneamente tanto para quimioprofilaxia quanto para tratamento de Covid-19.	Revisão de Literatura	Nenhum estudo in vitro ou in vivo foi realizado sobre o efeito combinado de HCQ e ivermectina na infecção por SARS-CoV-2.

N	Autores (ano)	País	Objetivo	Método	Conclusões
18	RAKEDZON S, et al. (2021)	Israel	Revisar dados sobre o potencial de reaproveitamento de medicamentos antiparasitários contra vírus em geral, com ênfase em coronavírus.	Revisão Sistemática	A maioria das drogas foi mostrada para reduzir o estágio de replicação viral, afetando organelas celulares. No entanto, estudos intensivos in vitro / in vivo são necessários para estabelecer o mecanismo detalhado de ação desses agentes contra SARS-CoV-2.
19	ROCCO P, et al. (2021)	Brasil	Avaliar o efeito da terapia precoce com nitazoxanida no Covid-19 leve.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	A nitazoxanida não acelerou a resolução dos sintomas após 5 dias de terapia, mas reduziu significativamente a carga viral sem eventos adversos graves.
20	SAXENA P, et al. (2022)	Índia	----	Revisão de Literatura	Devido à falta de extenso estudo e pesquisa no campo do efeito da vitamina D em pacientes com vírus corona, ainda não está claro o quão extensivamente a vitamina D controla a patogênese da doença
21	SHAHBAZNEJAD L, et al. (2021)	Irã	Avaliar os efeitos do medicamento antiparasitário ivermectina amplamente utilizado em pacientes com Covid-19	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado	Embora os benefícios da ivermectina tenham sido aparentes neste estudo, devido ao pequeno tamanho da amostra, novos estudos com amostras maiores são necessários para generalização dos achados sobre efeitos e otimização.
22	SINGH B, et al. (2021)	Reino Unido	Buscar evidências dos efeitos da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de pessoas com Covid-19; na prevenção da doença e em pessoas em risco de contrair a doença.	Revisão Sistemática de Literatura.	A hidroxicloroquina tem pouco ou nenhum efeito no risco de morte.
23	TACCONI FS, et al. (2021)	Bélgica	-	Análise crítica/ Revisão de Literatura	Não houve evidências científicas para apoiar o uso rotineiro ivermectina na Covid-19.
24	TRIPATHY S, et al. (2020)	África do Sul	Destacar os possíveis modos de ação do CQ/HCQ que podem justificar seu uso contra infecções virais.	Revisão de Literatura	Com o surgimento de novas evidências, é necessário tomar medidas de precaução para não se apressar em recomendar CQ/HCQ para uso em pacientes com Covid-19.
25	VALLEJOS J, et al. (2021)	Argentina	Determinar se o tratamento com ivermectina pode prevenir a hospitalização em indivíduos com Covid-19 precoce.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	A ivermectina não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com Covid-19.
26	YISAK H, et al. (2021)	Etiópia	Resumir e decidir se havia uma ligação entre o status da vitamina D e a infecção e o prognóstico por Covid-19	Revisão Sistemática	O estudo mostrou que o status de vitamina D no sangue pode determinar o risco de infecção por Covid-19, gravidade da Covid-19 e mortalidade por Covid-19

Fonte: Ambrosio RD e Mituiassu AM, 2022.

DISCUSSÃO

Os medicamentos cloroquina e seu análogo hidroxicloroquina, são utilizados há décadas no tratamento e profilaxia da malária, bem como no tratamento de outras condições fisiopatológicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso (TRIPATHY S, et al., 2020; GAO J, et al., 2020).

Nos primeiros meses de pandemia de Covid-19, esses medicamentos, isolados ou combinados com outras drogas, chamaram a atenção da comunidade médica mundial por terem sido descritos como capazes de atuar contra o vírus SARS-CoV-2. Essa atenção ocorreu principalmente com relação aos dados *in vitro*, como a capacidade imunomoduladora, a formulação oral e perfis de segurança bem documentados (PATRÌ A e FABBROCINI G, 2020).

Evidências *in vitro* sugeriram que esses fármacos tinham atividades antivirais potentes, podendo ser capazes de interferir na entrada do vírus nas células humanas e na inibição da replicação viral (TRIPATHY S, et al., 2020). Assim, diante de um contexto sem precedentes e a necessidade urgente de conter a pandemia de Covid-19, essas drogas foram aprovadas, de forma acelerada, por vários órgãos reguladores mundiais, apesar da inexistência de evidências sobre sua eficácia e segurança no tratamento da doença (CHIVESE T, et al., 2021).

No entanto, resultados subsequentes de pesquisas *in vivo* se mostraram confusas e muitas vezes contraditórias. Enquanto um estudo sugeria boa efetividade da cloroquina no tratamento de pacientes com exacerbado quadro de pneumonia (GAO J, et al., 2020). Outro observava apenas uma pequena melhora dos pacientes com pneumonia branda ao serem tratados com altas doses de hidroxicloroquina (PATRÌ A e FABBROCINI G, 2020) ou ainda que entre indivíduos com Covid-19 tratados exclusivamente com hidroxicloroquina, 57% foram curados, enquanto aqueles pacientes que receberam tratamento com hidroxicloroquina em associação com azitromicina, 100% foram curados da infecção (GAUTRET P, et al., 2020).

Por outro lado, uma metanálise internacional de ensaios randomizados, incluindo 10.319 pacientes, mostrou que o tratamento com hidroxicloroquina foi associado ao aumento da mortalidade em pacientes com Covid-19 e que não houve benefício no tratamento com cloroquina (AXFORS C, et al., 2021).

Estudo realizado no Brasil com 168 pacientes revelou que apesar da cloroquina e da hidroxicloroquina terem apresentado um perfil de segurança favorável, esses medicamentos não reduziram a necessidade de oxigênio suplementar, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação invasiva ou óbito em pacientes hospitalizados com forma grave de Covid-19 (GALAN L, et al., 2021).

As evidências atuais revelaram a ineficácia e possíveis danos dessas drogas no tratamento da Covid-19. Estudos mostraram que esses medicamentos associados ou não a outras drogas, como a azitromicina, por exemplo, estão relacionados a um aumento de 12 vezes nas chances de eventos adversos, entre os quais, destacam-se eventos gastrointestinais, como vômitos, diarreia e náuseas (CHIVESE T, et al., 2021).

Em junho de 2020 foi revogada pela agência reguladora dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), a autorização para uso emergencial da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de Covid-19. Logo depois, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido estabeleceu a suspensão de ensaios clínicos com esses medicamentos (SINGH B, et al., 2021).

No entanto, apesar de dados consistentes sobre a ineficácia desses medicamentos na prevenção e tratamento da Covid-19 e da publicação das diretrizes da OMS recomendando contra o seu uso, essas drogas ainda continuam sendo administradas em vários países (TACCONE FS, et al., 2021).

A ivermectina, um agente antiparasitário de amplo espectro, despertou interesse desde o início da pandemia de Covid-19 (VALLEJOS J, et al., 2021). Por tratar-se de uma droga de baixo custo, com alta eficácia, tolerabilidade estabelecida e tropismo helmíntico acentuado (PATRÌ A e FABBROCINI G, 2020).

Um estudo *in vitro* revelou se tratar também de uma promissora droga antiviral. Seu impacto positivo no controle da replicação viral já foi descrito para o vírus HIV, Chikungunya e febre amarela (PATRÌ A e FABBROCINI G, 2020). Outros estudos *in vitro* revelaram que a droga poderia reduzir a replicação viral do SARS-CoV-2 dentro de 24 a 48 horas de tratamento (CALY L, et al., 2020; MAHMUD R, et al., 2021).

Ensaio clínico realizado com 69 pacientes com Covid-19 revelou que a administração oral de dose única de ivermectina baseada no peso corporal (0,2 mg/kg) fez melhorar sintomas clínicos importantes, como dispneia, tosse e linfopenia. O estudo mencionou que a droga apresentou bom perfil de tolerabilidade e poucos eventos adversos. Entretanto, os pesquisadores consideraram que novos estudos se fazem necessários, sobretudo, em pacientes com diferentes graus de gravidade da doença (SHAHBAZNEJAD L, et al., 2021). Outra revisão sistemática verificou a ineficácia da ivermectina em desfechos clínicos de pacientes com Covid-19, revelando que não existe efeito significativo na sobrevida ou hospitalizações em favor da ivermectina (PATRÌ A e FABBROCINI G, 2020).

A maioria dos estudos clínicos realizados até agora, constataram que os benefícios sugeridos da ivermectina são baseados principalmente em resultados tendenciosos e com limitações metodológicas significativas (IZCOVICH A, et al., 2021). Outro estudo destacou que nenhum estudo clínico abordou adequadamente os efeitos tóxicos adversos desse medicamento, como interações com anticoagulantes, sintomas gastrointestinais, hipotensão, reações alérgicas, tontura, ataxia e convulsões, os quais podem comprometer o quadro clínico dos pacientes. Assim, as evidências inconclusivas sobre o uso da ivermectina fez com que a OMS também recomendasse contra o seu uso rotineiro em pacientes com Covid-19 (TACCONI FS, et al., 2021).

O nitazoxanida (Annita®), embora seja um medicamento produzido inicialmente para o tratamento de doenças protozoárias, principalmente *Giardia* e *Cryptosporidium*, também possui propriedades antivirais de amplo espectro, por meio de múltiplos mecanismos. Ele tem sido descrito como agente efetivo para o tratamento de infecções causadas pelo vírus influenza (BLUM VF, et al., 2021; RAKEDZON S, et al., 2021)

Tizoxanida, metabólito circulante ativo de nitazoxanida, foi capaz de inibir a replicação de várias cepas do vírus influenza A e B. Estudos *in vitro* demonstraram que esse agente é capaz de inibir a replicação do DNA e RNA viral de coronavírus, rotavírus, rinovírus, flavivírus, hepatite B e C, HIV, dentre outros (ROCCO P, et al., 2021). Estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, realizado no Brasil com 475 pacientes com Covid-19 leve, demonstrou que não houve diferença na resolução dos sintomas entre o grupo tratado com nitazoxanida e o grupo placebo após 5 dias de terapia. Embora a proporção de pacientes com redução da carga viral tenha sido mais elevada no grupo controle, isso não evitou a hospitalização nem efetuou qualquer alteração no hemograma completo, níveis de PCR ou biomarcadores séricos de inflamação (ROCCO P, et al., 2021).

Estudos *in vitro* com metronidazol, outro medicamento utilizado para o tratamento de uma ampla variedade de agentes patogênicos, como protozoários anaeróbios e bactérias, revelaram que ele foi capaz de reduzir uma série de agentes inflamatórios que se encontram associados à forma grave da Covid-19. Sugerindo que o metronidazol associado a outros medicamentos com efeito antiviral poderia vir a favorecer a recuperação do paciente por meio da redução dos efeitos imunopatogênicos do agente viral no organismo (GHAREBAGHI R, et al., 2020).

Foi demonstrado em alguns ensaios clínicos que o metronidazol foi capaz de diminuir o nível de inúmeras citocinas inflamatórias, incluindo IL-6 e *TNF- α* , como também o nível da PCR (GHAREBAGHI R, et al., 2020). No entanto, ensaio clínico realizado posteriormente, com 44 pacientes hospitalizados com Covid-19 revelou que o metronidazol reduziu o *TNF- α* , porém não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na redução dos níveis de IL-6 e ferritina, outro marcador de inflamação, entre o grupo controle e o grupo intervenção, como também não houve interferência na saturação de oxigênio, tempo de internação e mortalidade (KAZEMPOUR M, et al., 2021).

A vitamina D, um micronutriente solúvel em gordura e um hormônio produzido no corpo a partir da luz solar e encontrado em alguns alimentos vem se destacando como um potente agente modulador da resposta imunológica (MALEK MAHDAVI A, 2020; YISAK H, et al., 2021). Quando obtido a partir da exposição solar, é inativo e deve sofrer conversões, primeiro em calcidiol [25(OH)D] e depois em calcitriol [125(OH)2D] (SAXENA P, et al., 2022).

A ligação do calcitriol aos receptores da vitamina D (VDRs) está intimamente ligada à modulação da imunidade inata e adaptativa contra vários tipos de infecção, além de regular negativamente as citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, por exemplo. Esses receptores são amplamente distribuídos em células epiteliais e

imunes respiratórias (linfócitos B, T, macrófagos e monócitos) (HETTA HF, et al., 2021). O aumento da imunidade inata celular ocorre em parte através da indução de peptídeos antimicrobianos, incluindo, LL-37 (catelicidina humana), defensinas e por 1,25-dihidroxicolecalciferol (GRANT WB, et al., 2020).

O aumento da secreção do peptídeo antimicrobiano catelicidina, a redução da produção de quimiocinas, a inibição da ativação das células dendríticas e a alteração da ativação das células T são alguns dos efeitos da vitamina D nos pulmões (YISAK H, et al., 2021). Já se encontra bem estabelecido que sua está associada a riscos de gripes e infecção do trato respiratório (CAMPI I, et al., 2021).

Estudos epidemiológicos revelaram que o calcitriol (a forma ativa da vitamina D) mostrou proteção contra a lesão pulmonar aguda, modulando a expressão do sistema renina-angiotensina, como a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) no tecido pulmonar (HETTA HF, et al., 2021).

A ECA2, componente do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), serve como receptor do hospedeiro para o SARS-CoV-2 entrar na célula, desempenhando um papel crucial na patogênese da Covid-19 (MALEK MAHDAVI A, 2020; FARID N, et al., 2021). Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 se liga à ECA2 por meio de sua glicoproteína de pico (Spike), reduzindo deste modo a expressão da ECA2 e causando lesão pulmonar e pneumonia (MALEK MAHDAVI A, 2020). O sistema renina-angiotensina está relacionado à reação inflamatória resultante, que tem uma função principal na fisiopatologia da infecção por Covid-19, e pode ser regulada negativamente pela vitamina D em vários órgãos (YISAK H, et al., 2021).

Estudo prospectivo realizado na Itália revelou que níveis reduzidos de vitamina D podem favorecer a infecção por SARS-Cov-2 e podem ter um papel no risco de disfunção respiratória grave e mortalidade durante o curso da hospitalização em pacientes afetados pelo Covid-19 (CAMPI I, et al., 2021).

Outro estudo também revelou que a deficiência de vitamina D contribuiu para a síndrome do desconforto respiratório agudo e taxas de letalidade aumentaram com a idade e presença de comorbidades crônicas (FARID N, et al., 2021).

Dados apontaram a vitamina D como molécula promissora capaz de gerenciar o ambiente pró-inflamatório ou "tempestade de citocinas" observada em pacientes com Covid-19, contribuindo para inibir os processos inflamatórios que provocam lesão tecidual e que poderiam exacerbar a pneumonia nesses pacientes (GRANT WB, et al., 2021).

Devido a diferentes localizações geográficas, ocupações e origens socioeconômicas, diferentes grupos populacionais têm diferentes níveis de vitamina D absorvida pelo sol (SAXENA P, et al., 2022). O aumento do número de casos de Covid-19 no inverno, estação do ano em que as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D estão reduzidas contribui para evidenciar o papel da vitamina D na redução do risco da doença (GRANT WB, et al., 2021).

No entanto, os dados disponíveis sobre os efeitos protetor da vitamina D em pacientes com Covid-19 não são claro e seus resultados ainda são conflitantes. Enquanto estudos retrospectivos demonstraram uma correlação entre desfechos favoráveis da Covid-19 e vitamina D, outros não encontraram correlação alguma, sugerindo não haver evidências suficientes sobre a associação entre os níveis de vitamina D, gravidade e mortalidade por Covid-19 (FARID N, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas realizadas com a cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, nitazoxanida e metronidazol, apresentadas nesse estudo, não se mostraram conclusivas acerca da sua efetividade no tratamento da Covid-19 e ainda são motivos de intensos debates. Assim como o uso da vitamina D, os estudos que a defendem no tratamento não apresentam conclusões robustas o suficiente. Sendo assim, mesmo que diversas vacinas já estejam em uso generalizado, ainda levará um tempo para se obter a cobertura ideal da população a nível mundial. Desta forma a existência de alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento da Covid-19 é uma opção de suma importância a ser considerada, uma vez que o SARS-CoV-2 e suas variantes poderão continuar sendo uma ameaça real à humanidade.

REFERÊNCIAS

1. AXFORS C, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in Covid-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat. Commun.*, 2021; 12(1): 2349.
2. BLUM VF, et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate Covid-19 - A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *E Clinical Medicine*, 2021; 37: 1-10.
3. CALY L, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 2020; 178: 1-4.
4. CAMPI I, et al. Vitamin D and Covid-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1): 566.
5. CHIVESE T, et al. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in treating Covid-19 infection: A meta-review of systematic reviews and an updated meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2021; 43: 1-13.
6. FARID N, et al. Active vitamin D supplementation and Covid-19 infections: review. *Irish Journal of Medical Science*, 2021; 190(4): 1271-1274.
7. GALAN L, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and Global Health*, 2021; 115(4): 235-242.
8. GAO J, et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, 2020; 14(1): 72-73.
9. 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 Agents*, 2020; 56(1): 1-6.
10. GHAREBAGHI R, et al. Metronidazole; a potential novel addition to the Covid-19 treatment regimen. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 2020; 8(1): e40.
11. GRANT WB, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and Covid-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 2020; 12(4): 988.
12. HETTA HF, et al. The interplay between vitamin D and Covid-19: protective or bystander? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021; 25(4): 2131-2145.
13. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223): 497-506.
14. IZCOVICH A, et al. Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for Covid-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. *Journal of clinical Epidemiology*, 2021; 144: 43-55.
15. KAZEMPOUR M, et al. Anti-inflammatory effect of metronidazole in hospitalized patients with pneumonia due to Covid-19. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2021; 20(3): 532-540.
16. MAHMUD R, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating Covid-19 symptoms: a randomized trial. *The Journal of International Medical Research*, 2021; 49(5): 1-14.
17. MALEK MAHDAVIA. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for Covid-19. *Reviews in Medical Virology*, 2020; 30(5): e2119.
18. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Coronavírus (Covid-19) Dashboard. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 13 de fevereiro de 2022.
19. PATRÌ A, FABBROCINI G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for Covid-19 chemoprophylaxis and treatment? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(6): e221.
20. RAKEDZON S, et al. From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2? *Journal of travel medicine*, 2021; 28(2): 1-9.
21. ROCCO P, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *The European Respiratory Journal*, 2021; 58(1): 1-10.
22. ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (Covid-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 2020; 109: 1-4.
23. SAXENA P, et al. Relation of vitamin D to Covid-19. *Journal of Virological Methods*, 2022; 301: 1-4.
24. SHAHBAZNEJAD L, et al. Effects of ivermectin in patients with Covid-19: a multicenter, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*, 2021; 43(6): 1007-1019.
25. SINGH B, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of Covid-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021; 2(2): 1-92.
26. TACCONE FS, et al. From hydroxychloroquine to ivermectin: how unproven "cures" can go viral. *Clinical Microbiology and Infection*, 2022; 28(4): 472-474.
27. TRIPATHY S, et al. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 56(2): 1-7.
28. VALLEJOS J, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with Covid-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1): 635.
29. YISAK H, et al. Effects of Vitamin D on Covid-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Management and Healthcare Policy*, 2021; 14: 31-38.