

REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS CONTRA A COVID-19

Murillo de Sousa Pinto¹

Aroldo Vieira de Moraes Filho²

RESUMO: O reposicionamento ou redirecionamento de medicamentos é uma abordagem alternativa amplamente utilizada no tratamento da COVID-19; estudos são realizados com o objetivo de possibilitar o uso do medicamento para tratar outras doenças além das indicações originais para qual o fármaco foi desenvolvido. Com o objetivo de verificar a segurança no uso dos medicamentos Atovaquona, Atazanavir, Ribavirin frente à pandemia do novo Coronavírus, foi realizada uma revisão da literatura, na qual foram encontrados 211 trabalhos, dos quais 12 foram selecionados com a temática deste estudo. O uso de medicamentos antivirais de amplo espectro pode ser explicado pelo fato destes atuarem em diferentes vírus, mas com mecanismos e características semelhantes, como por exemplo, bloqueadores de replicação viral em vírus de RNA. Diante disto, conclui-se que após a análise dos artigos referentes ao uso dos medicamentos, a projeção da eficácia e do risco/benefício no uso clínico destes medicamentos ainda é carente, sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas utilizando metodologias mais robustas que possam comprovar o real risco e benefício na utilização destes medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Atovaquona. Atazanavir. Ribavirin.

1 INTRODUÇÃO

O reposicionamento ou redirecionamento de medicamentos é uma abordagem alternativa amplamente utilizada, na qual estudos são realizados com o objetivo de possibilitar o uso do medicamento para tratar outras doenças além das indicações originais para qual o fármaco foi desenvolvido. Trata-se de um método mais rápido e econômico quando comparado com o desenvolvimento de um novo medicamento, destacando-se como estratégia eficaz para a busca de um tratamento para COVID-19 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Em contrapartida aos mecanismos e barreiras instituídos para a população observa-se o uso de alguns medicamentos no tratamento e melhor prognóstico de pacientes com SARS-COV2, como por exemplo, antivirais, antibióticos, anti-inflamatórios, anticoagulantes entre outros que foram e ainda são testados para tratamento e tentativa de amenizar as disfunções causadas pela COVID-19 (QUINTELLA, 2020).

¹ Discente do Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde - PPGAAS-UFG. E-mail: murillosp13@gmail.com.

² Doutor em Ciências Biológicas pela UFG; Professor do Centro Universitário Alfredo Nasser e do Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde - PPGAAS-UFG; e, orientador da pesquisa.

O reaproveitamento de medicamentos como Atovaquona, Atazanavir e Ribavirin no intuito de suprir as necessidades da situação de emergência é uma prática que pode ser utilizada, mas deve ser medida pela ação, benefício e capacidade comprovada do fármaco de combater determinada doença. Um estudo denominado “*Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era*” com tradução livre “Desafios no Reaproveitamento de Drogas Frente a Era Pandêmica do COVID-19”, traz perspectivas conceituadas na ciência sobre a eficácia de algumas classes medicamentosas e seus respectivos estudos *in vitro*, que revelou resultados favoráveis e contrários sobre o uso destes medicamentos (SULTANA et al., 2020).

Diante disto, com o objetivo de verificar a segurança no uso dos medicamentos Atovaquona, Atazanavir, Ribavirin frente à pandemia do novo Coronavírus, causada por diversos fatores, como pouco estudo sobre o vírus e como ele manifesta sua patogenia, este trabalho utiliza de revisão bibliográfica para compreender sua utilização.

2 METODOLOGIA

A pesquisa utiliza do método de revisão bibliográfica, do tipo dissertativa, com dados e fundamentação científica. Dessa forma, foi possível a análise de artigos anteriores contribuindo para a compreensão do assunto. Resultado de uma revisão bibliográfica, realizada nos bancos de artigos *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*) e *PubMed*, usando os descritores: Atovaquona contra COVID-19, Atazanavir contra COVID-19, Ribavirin contra COVID-19, no mês de agosto de 2022. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foram incluídos artigos em português e inglês disponibilizados integralmente e que discorrem sobre a estratégia de reposicionamento dos fármacos Atovaquona, Atazanavir, Ribavirin e suas aplicações e excluídas as publicações que não faziam referência ao tema, compreendendo o período de busca entre 2019 a 2022.

3 DISCUSSÕES, RESULTADOS E/OU ANÁLISE DE DADOS

Foram encontrados 209 artigos na plataforma de busca *PubMed* e apenas 2 na plataforma *SciELO*, totalizando 211 trabalhos em língua portuguesa e inglesa. Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 12 trabalhos com relevância para este estudo.

De acordo com Sultana *et al.* (2020), o reaproveitamento de drogas frente a situação de pandemia, se dá pelo motivo da indisponibilidade de fármacos específicos que combatam este vírus, fato que torna viável e compreensível a tentativa de tratamento com drogas não tão específicas, mas que contemplam estratégias de aplicação em consonância ao tratamento de viroses.

Desenvolvido especificamente para determinada patologia o Atovaquonase torna um dos mais intrigantes dentre os medicamentos utilizados para o tratamento do Sars-Cov-2, pois este foi criado para infecção parasitária por *Plasmodiummalariae*, um parasita intracelular que invade eritrócitos e causa hemólise. Segundo a bula do Atovaquona (2013), com nome comercial mais conhecido como Malarone®, é um medicamento com alta taxa de lesão glomerular, seu uso é contraindicado para pacientes com doenças renais. Além de sua lista de interações medicamentosas com antibióticos de baixo e largo espectro, inibidores de protease, anticoagulantes e antiagregantesplaquetários, o medicamento também apresenta alguns efeitos colaterais, como por exemplo: reações graves, erupções na pele, dificuldades respiratórias e inchaço de pálpebras ou reação de hipersensibilidade e moderadas como cefaleias, dor de estômago, febre, diarreia e frequentemente tonturas, insônia, depressão, entre outros (Bula do Malarone®, 2020).

Estudos carcinogênicos demonstraram aumento da incidência de adenocarcinoma hepatocelular em dose de 50 a 200mg de Atovaquona em ratos, mas sem evidências mutagênicas para os testes *Ames de Salmonella* e genotoxicidade no ensaio *in vivo* de micronúcleo de ratos (BULA DO Malarone®, 2020).

Estudo clínico de fase dois de Mamta *et al.* (2021), que avaliou o uso de uma dose ataque de 1500mg de Atovaquona duas vezes ao dia durante 10 dias para indivíduos adultos com diagnóstico de COVID-19 confirmado por exame de Biologia Molecular, mostra que o uso do Atovaquona pode ser uma alternativa contra a COVID-19, porém, o estudo ainda encontra-se em andamento para determinação da eficácia deste medicamento para este fim.

O uso de medicamentos antivirais de amplo espectro pode ser explicado pelo fato destes atuarem em diferentes vírus, mas com mecanismos e características semelhantes como bloqueadores de replicação viral em vírus de RNA (JORGENSEN; KEBRIAIEI; DRESSER, 2020).

Adicionalmente, o Rivabirin é um nucleosídeo sintético com largo espectro de atividade antiviral *in vitro* contra os vírus de RNA e DNA. Após transporte para dentro das células o medicamento é convertido por enzimas celulares e derivados de trifosfato, os quais são responsáveis pela inibição de enzimas virais envolvidas na replicação viral. A Ribavirina

produz seu efeito antiviral principalmente por alterar os agrupamentos de nucleotídeos e formação de RNA mensageiro normal (BULA DO RIVABIRINA, 2021).

Estudos em ratos sobre alimentação crônica sugerem que a Ribavirina pode induzir tumores benignos mamário, pancreático, pituitário e adrenal. Resultados preliminares de estudos de oncogenicidade por gavagem oral no camundongo e no rato entre 18-24 meses, em doses de 20-75 e 1-40 mg/kg/dia, respectivamente não foram conclusivos para o potencial carcinogênico, entretanto, esses estudos demonstraram relação entre a exposição crônica e aumento na incidência de lesões vasculares (em camundongos) e degeneração retinal (em ratos). Não existem estudos de carcinogenicidade *in vivo* com ribavirina completos (BULA DO RIVABIRINA, 2021).

Para o Sulfato de Atazanavir, foram descritas algumas anormalidades laboratoriais em pacientes que cumprem regimes medicamentosos como a elevação de bilirrubina total, principalmente a bilirrubina indireta (BULA DO ATAZANAVIR, 2021).

Os resultados para ensaio de mutação reversa de *Ames* do Atazanavir foram negativos, mas observa-se a indução de aberrações cromossômicas *in vitro*. Em estudos *in vivo* em ratos, o atazanavir não induziu micronúcleos na medula óssea, danos ao DNA analisados pelo teste do cometa, ou marcação de reparo de DNA no fígado. Houve aumento da incidência de adenoma hepatocelular relacionado com a droga em estudos com camundongos. No estudo em ratos, nenhum aumento na incidência de tumores relacionados à droga foi observado em doses de até 1200 mg/kg/dia (BULA DO ATAZANAVIR, 2021).

Segundo a lista dos ensaios clínicos com medicamentos para prevenção ou tratamento de COVID-19 autorizado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), há em andamento um estudo de intervenção adaptativo de fase II/III que utiliza do Atazanavir como proposta para o tratamento para COVID-19 com dose de ataque de 600mg duas vezes no primeiro dia e 300mg uma vez ao dia durante 9 dias (MAIA 2021), do qual espera-se os resultados.

4 CONCLUSÕES

Em concordância com os objetivos do estudo conclui-se que após a análise dos artigos referentes ao uso dos medicamentos a projeção da eficácia e do risco/benefício no uso clínico destes medicamentos ainda é carente e embora já existam alguns estudos com estes medicamentos a avaliação dos mesmos ainda necessita de mais dados.

É válido ressaltar que a estratégia de busca utilizada pode ter influenciado nos resultados, visto que, o período de busca foi entre 2019 e 2021, utilizando trabalhos publicados em periódicos nacionais e internacionais que em sua temática discutiam a fase pré-clínica e clínica do uso dos medicamentos Atovaquona, Atazanavir, Ribavirin no contexto da pandemia da COVID-19.

Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas utilizando metodologias mais robustas que possam comprovar o real risco e benefício no reposicionamento destes medicamentos.

REFERÊNCIAS

BULA do Medicamento. **Rivabirina, Biosintética Farmacêutica Ltda.** Disponível em: <https://www.bulario.com/ribavirina/>. Acesso em: 23 ago. 2021.

BULA do Medicamento. **Atazanavir.** Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos, 2017. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/07/Sulfato-de-atazanavir_Bula_Prof-Sa%C3%BAde.pdf. Acesso em: 20 ago. 2021.

BULA do Medicamento. **Malarone, GKAXOSMITHKLINER**, 2013. Disponível em: <https://www.primedicin.com.br/wp-content/uploads/2011/07/Bula-Malarone-antimalarial-Primedicin.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2020.

FERREIRA, Leonardo L. G.; ANDRICOPULO, Adriano D. Medicamentos e tratamentos para a COVID-19. **Estudos avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

JAIN, Mamta K. *et al.* Atovaquona para tratamento de COVID-19: um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **MedRxiv**, 2022.

JORGENSEN, Sarah C. J.; KEBRIAEI, Razieh; DRESSER, Linda D. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 7, p. 659-671, 2020.

MAIA, Israel S. *Antiviral Agents Against COVID-19 Infection (REVOLUTION)*.

ClinicalTrials.gov, 2021. Disponível em:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468087?term=NCT04468087&draw=2&rank=1>. Acesso em: 19 ago. 2021.

QUINTELLA, Cristina M. *et al.* Fármacos para COVID-19: muito além da cloroquina (testes clínicos para o coronavírus SARS-CoV-2). **Cadernos de Prospecção**, 2020.

SULTANA, Janet *et al.* *Challenges for drug repurposing in the COVID-19 pandemic era.* **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 588654, 2020.