

Reaproveitamento de medicamentos para o tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19: uma estratégia rápida e eficaz para salvar vidas

Reuse of medicines for the treatment of patients affected by COVID-19: a quick and effective strategy to save lives

Milena Kerber Incerti, Taciéli Fagundes da Rosa, Vitória Segabinazzi Foletto, Laísa Nunes Franco e Rosmari Hörner.

RESUMO:

O vírus SARS-CoV-2 pode ocasionar infecções tanto em animais como em humanos. A COVID-19 é uma doença infecciosa causada por esse vírus e conhecida na atualidade por gerar grande preocupação à nível mundial, visto que possui altas taxas de transmissibilidade e patogenicidade e elevados índices de morte mundialmente conhecidos, em decorrência desta infecção. Por este motivo, estratégias terapêuticas potenciais são analisadas para contribuir no combate à pandemia de COVID-19. Algumas dessas estratégias terapêuticas são realizadas por meio do reposicionamento de medicamentos. Para este estudo de opinião foram utilizados artigos científicos, que trouxeram como assunto abordado o reposicionamento de fármacos na COVID-19 e a utilização de vitaminas e minerais no tratamento. Pode-se observar que o reaproveitamento de fármacos possui diversas vantagens sobre a implementação de um novo medicamento, como redução de tempo para o início do tratamento e de investimento financeiro, que gera a demora na chegada dos medicamentos e produtos comprados, em especial nesse período pandêmico. Essa reposição de fármacos, com sua administração imediata no paciente, acaba gerando o retardo no desenvolvimento do curso da doença, assim como o menor risco de falha no tratamento. Até o momento, não há recurso terapêutico regularizado, padronizado e amplamente divulgado à população, no entanto, mais estudos sobre esse tema devem ser necessariamente incentivados.

PALAVRAS-CHAVE: Reposicionamento de medicamentos; Redirecionamento de medicamentos; COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus.

ABSTRACT:

The SARS-CoV-2 virus can cause infections in both animals and humans. COVID-19 is an infectious disease caused by this virus and known today for generating great concern worldwide, as it has high rates of transmissibility and pathogenicity and high death rates known worldwide as a result of this infection. For this reason, potential therapeutic strategies are analyzed to contribute to the fight against the COVID-19 pandemic. Some of these therapeutic strategies are carried out through the repositioning of medications. For this opinion study, scientific articles were used, which discussed the repositioning of drugs in COVID-19 and the use of vitamins and minerals in the treatment. It can be seen that the reuse of drugs has several advantages over the implementation of a new drug, such as reduced time to start treatment and reduced financial investment, which leads to a delay in the arrival of purchased drugs and products, especially during this period. pandemic. This drug replacement, with its immediate administration to the patient, ends up causing a delay in the development of the disease course, as well as a lower risk of treatment failure. So far, there is no regularized, standardized and widely publicized therapeutic resource available to the population, however, further studies on this topic should necessarily be encouraged.

KEYWORDS: Drug repositioning; Drug redirection; COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus.

Como citar este artigo:

INCERTI, MILENA K.; ROSA, TACIELI F.; FOLETTI, VITÓRIA S.; FRANCO, LAÍSA N.; HÖRNER, ROSMARI. Reaproveitamento de medicamentos para o tratamento de pacientes acometidos pela Covid-19: uma estratégia rápida e eficaz para salvar vidas. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47.

Autor correspondente:

Nome: Milena Kerber Incerti
E-mail: milenakincerti@gmail.com
Telefone: (55) 99231-9700
Formação: Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) que fica na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Endereço: Av. Roraima nº 1000
Prédio 26, Sala 1332
Bairro: Camobi
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97105-900

Data de Submissão:

30/09/2021

Data de aceite:

18/10/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



INTRODUÇÃO

Coronavírus, patógeno que pode causar infecções em múltiplos sistemas fisiológicos, tanto em humanos, quanto em alguns animais; no ser humano possui sua principal ação no sistema respiratório. Em 2003 ocorreu o surto de síndrome respiratória aguda grave de coronavírus (SARS-CoV), que começou na China e se espalhou por cinco continentes. Outro surto de coronavírus ocorreu em 2012, o qual foi relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e ocorreu na Península Arábica¹⁻³.

Em dezembro de 2019, foram relatados casos de uma pneumonia de etiologia não identificada até aquele momento. Esses casos foram confirmados na cidade de Hubei, província de Wuhan, China. Essa pneumonia foi logo associada ao novo coronavírus 2019, causador da síndrome respiratória que passou a ser chamada de COVID-19, sendo provocada pelo vírus SARS-Cov-2, o agente etiológico dessa doença. Presume-se que o SARS-CoV-2 tenha origem zoonótica, tendo como base o número de pessoas infectadas que estiveram expostas ao mercado de Wuhan. A doença (COVID-19) é muito conhecida na atualidade por ocasionar uma preocupação a nível mundial e possuir altas taxas de transmissibilidade e patogenicidade, levando as autoridades sanitárias mundiais a decretarem estado de pandemia para a referida doença^{1,4}.

O vírus é transmitido entre humanos pelo contato direto ou por gotículas resultantes de tosses ou espirros de uma pessoa infectada. É importante observar que há semelhanças nos sintomas da doença COVID-19 e betacoronavírus conhecidos anteriormente, como: febre, dispneia, tosse e opacidades em tomografias computadorizadas de tórax. No entanto, COVID-19 mostrou algumas características exclusivas, com base nos resultados das radiografias de tórax. Um infiltrado no lobo superior do pulmão, o qual está associado ao aumento da dispneia com hipoxemia, foi relatado em alguns casos^{5,6}.

A emergência e a patogenicidade da infecção, juntamente com estratégias terapêuticas potenciais, são analisados para combater a pandemia de COVID-19. Dada a extrema importância da atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2 e o fato de não haver tratamento farmacológico identificado e padronizado, algumas alternativas terapêuticas são levantadas por meio do reposicionamento de medicamentos^{4,7}.

O QUE É O REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS

Reposicionamento ou reaproveitamento de medicamentos é a avaliação de medicamentos existentes para novos fins. Um medicamento candidato (experimental ou aprovado) para esforços de reaproveitamento já tem um conhecido perfil de segurança e toxicidade, com base em pelo menos bons resultados em ensaios clínicos de Fase I ou Fase II.

Considerando todo o processo, os custos para implementar uma droga reutilizada no mercado foram reduzidos em dez vezes, em comparação com a inserção de um novo medicamento na clínica^{8,9}.

Os reaproveitamentos de medicamentos já existentes e padronizados possui muitas vantagens sobre o desenvolvimento de um novo, partindo do zero: a redução de tempo e investimento financeiro para o desenvolvimento do novo medicamento; o menor risco de falha em ensaios clínicos e uma cadeia de suprimentos farmacêuticos consolidada para a produção (o que é algo demorado devido às licenças dos órgãos de vigilância em saúde; dos testes clínicos experimentais que são demorados, porém extremamente necessários), segurança, eficácia e distribuição desse novo medicamento aos pacientes, que precisam de tratamento efetivo e urgente¹⁰.

ESTRATÉGIAS DE REPOSICIONAMENTO NA PANDEMIA DA COVID-19

Foi relatado que a dexametasona, um medicamento corticóide que possui propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, reduziu a taxa de mortalidade em pacientes graves que estavam recebendo oxigênio ou ventilação mecânica. Em contrapartida, estudos da *Recovery* descartaram os medicamentos hidroxiquina e lopinavir-ritonavir por não apresentarem benefícios clínicos no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19¹¹.

Outra iniciativa internacional, a *Solidarity*, que é liderada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para encontrar terapêuticas eficazes para a COVID-19, considera importantes os tratamentos com remdesivir, e lopinavir-ritonavir com interferonbeta-a. Hidroxiquina e lopinavir-ritonavir também foram descartadas, como aconteceu na *Recovery*¹².

Já nos estudos que apontam a utilização de zinco e vitamina D, conseguiu-se obter uma grande taxa de desenvolvimento positivo no aumento da imunidade das pessoas submetidas a utilização, como também uma considerável melhoria na condição das respostas inflamatórias. Os efeitos da utilização dessa suplementação frente especificamente a COVID-19 não estão completamente confirmados. Ensaios clínicos estão em andamento para elucidar melhor as respostas dos mecanismos propostos no enfrentamento dessa doença¹³.

Além dos medicamentos em ensaios clínicos, vários estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* estão sendo realizados por pesquisadores de todo o mundo. Stroylov e Svitanko (2020) indicaram a possibilidade de utilizar o medicamento dissulfiram frente ao SARS-CoV-2. Eles realizaram uma pesquisa *in silico* para identificar inibidores da proteína Mpro desse vírus, utilizando como metodologia o “encaixe no topo” (*on-top docking*)¹⁴.

Além desse, também foi relatada atividade do inibidor da bomba de prótons omeprazol. Segundo o estudo *in silico*, ele aumentou o pH da via endossomal, sendo que tal modificação limitaria o processamento da proteína Spike viral¹⁵. Já no estudo de Elmezayen e colaboradores (2020), a triagem virtual baseada na estrutura identificou quatro medicamentos (Talampicilina, Lurasidona, Rubitecana e Loprazolam) com uma inibição potencial das enzimas Mpro e

TMPRSS2 do vírus¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Consideramos que o reaproveitamento de fármacos para um possível tratamento da COVID-19 possui benefícios, tais como: o menor tempo, investimento financeiro e risco de falha em ensaios clínicos, por já existirem estudos anteriores com medicamentos e substâncias já conhecidas/utilizados na terapêutica.

Após a avaliação dos artigos que utilizam como base o reaproveitamento de fármacos, pode-se considerar que alguns medicamentos apresentaram resultados promissores frente a COVID-19, como a dexametasona que reduziu a taxa de mortalidade em pacientes que apresentavam quadros graves e se apresentou interessante para estudos futuros. Assim, reiterando que o reaproveitamento é uma estratégia que pode ajudar na procura de medicamentos rápidos e eficientes.

Esperamos que este artigo de opinião tenha proporcionado ao leitor uma abordagem rápida sobre a importância geral do reaproveitamento de medicamentos para o tratamento da COVID-19, apresentando alguns dos medicamentos considerados até o momento para tratar essa doença. Ainda não há um tratamento regularizado e amplamente divulgado à população, no entanto, mais estudos sobre esse tema são incentivados.

REFERÊNCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401–402.
3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-137.
4. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirusdisease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*. 2020;14(35):100679.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
6. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:872-874.

-
7. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, et al. Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105969.
 8. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8): 673-83.
 9. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol*. 2018;175(2):168-80.
 10. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41-58.
 11. RECOVERY Collaborative Group et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
 12. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find Covid-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-1413.
 13. Martins MCC, Oliveira ASSS. ZINCO, VITAMINA D E SISTEMA IMUNE: PAPEL NA INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS. *Revista da Faesf*. 2020;4:16-27.
 14. Stroylov VS, Svitankova IV. Computational identification of disulfiram and neratinib as putative SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Mendeleev. Commun*. 2020; 30:419–420.
 15. Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci. Rep*. 2020;10:13093.
 16. Elmezayen AD, Al-Obaidi A, Şahin AT, et al. Drug repurposing for coronavirus (COVID-19): in silico screening of known drugs against coronavirus 3CL hydrolase and protease enzymes. *J Biomol. Struct. Dyn*. 2021;39(8):2980-2992.