

ISSN 2675-276X

Health
and
Biosciences

Methyl. salicyl.
c. chloroform.

EXTR
BURSAL
PASTORIS

Volume 3, Número 2
Agosto de 2022

Health and Biosciences

Agosto de 2022

Volume 3, Número 2

Editor-Chefe

Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

Editores Associados

Adriana Nunes Moraes Partelli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Ana Paula Costa Velten (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Anelise Andrade de Souza (UFOP, Ouro Preto, MG, Brasil)
Débora Barreto Teresa Gradella (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Diego Guimarães Florêncio Pujoni (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Elisa Mitsuko Aoyama (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Fabiana Vieira Lima (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Flávia Dayrell França (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Gracielle Ferreira Andrade (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Hudson Alves Pinto (UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Karina Carvalho Mancini (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Marcelo Antônio Oliveira (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Marco Antônio Andrade de Souza (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Paola Rocha Gonçalves (UFES, São Mateus, ES, Brasil)
Ricardo Andrade Barata (UFVJM, Diamantina, MG, Brasil)
Sandro Eugênio Pereira Gazzinelli (COLÉGIO MILITAR, Belo Horizonte, MG, Brasil)
Valquíria Camin de Bortoli (UFES, São Mateus, ES, Brasil)

Universidade Federal do Espírito Santo

Reitor: Paulo Sérgio Vargas
Vice-Reitor: Roney Pignaton da Silva

Centro Universitário Norte do Espírito Santo

Diretor: Luiz Antônio Fávero Filho
Vice-Diretora: Vivian Estevan Cornélio

Departamento de Ciências da Saúde

Chefe: Andréia Soprani dos Santos
Subchefe: Susana Bubach

Projeto Gráfico e Diagramação

Marco Antônio Andrade de Souza

Capa

Pixabay License

Acesso na internet

<https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Endereço para correspondência

Centro Universitário Norte do Espírito Santo
Rodovia Governador Mário Covas, Km 60, s/n
Bairro Litorâneo, CEP 29.932-540
São Mateus, ES, Brasil
Fone: (27) 3312-1544
E-mail: healthandbiosciences@ufes.br

Health and Biosciences - HB

Departamento de Ciências da Saúde, Centro Universitário Norte do Espírito Santo,
v.3, n.2 (Agosto, 2022). São Mateus: DCS/CEUNES (2022)

Quadrimestral - ISSN 2675-276X (online)

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Ciências Biológicas. 3. Ciências da Saúde. 4. Ensino.

SUMÁRIO

Editorial	4
Alterações do Sistema Imunológico na Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa <i>Rocha & França</i>	5
Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia do SARS-CoV-2: uma revisão narrativa	
<i>Sabaini et al.</i>	18
Toxicologia in silico como possibilidade para análise de impacto toxicológico	
<i>Moschem & Gonçalves</i>	42

Editorial

Bem-vindos ao segundo número do volume três da Health and Biosciences!!!

Neste número, apresentamos manuscritos sobre Alterações do Sistema Imunológico na Doença de Alzheimer, Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia do SARS-CoV-2 e Toxicologia *in silico* como possibilidade para análise de impacto toxicológico.

Desejamos uma ótima leitura e esperamos recebê-los com publicações relacionadas às áreas dos conhecimentos das Ciências Farmacêuticas, Biológicas, da Saúde e do Ensino.

Um abraço,

Marco Antônio Andrade de Souza

Alterações do Sistema Imunológico na Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa

Immune System Disorders in Alzheimer's Disease: an integrative review

Thainá Teixeira Rocha¹, Flávia Dayrell França¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Flávia Dayrell França

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1531

Email: flaviadayrell@hotmail.com

Submetido em 22/03/2022

Aceito em 17/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.37904>

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pelo acúmulo de placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares, e está evidentemente relacionada a eventos autoimunes e inflamatórios, indicando que a desregulação do sistema imunológico é um fator patológico primordial. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo abordar as alterações do sistema imunológico na DA por meio de uma revisão integrativa. Para tanto, a revisão foi realizada utilizando as bases de dados bibliográficas Scielo, PubMed e Wiley Online Library a partir dos seguintes termos: doença de Alzheimer, resposta imune e neuroinflamação, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os artigos foram selecionados em três fases (leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra), seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, oito estudos compuseram a revisão integrativa. Os estudos demonstram o predomínio de citocinas e células imunes no processo inflamatório da DA. Os resultados apresentam diferentes respostas na relação entre a DA e as alterações do sistema imune. Sendo assim, essas respostas induzem um processo cíclico em que células da imunidade inata como a micróglia e os astrócitos liberam moléculas pró-inflamatórias como citocinas e neurotoxinas, criando um estado inflamatório crônico, contribuindo para a disfunção e morte neuronal com conseqüente progressão da DA. Logo, um conhecimento detalhado dos processos neuroimunes é essencial para uma melhor compreensão do sistema imunológico e conseqüente entendimento sobre a DA, sendo fundamental para o estabelecimento de possíveis medidas de prevenção e controle.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Resposta Imune. Neuroinflamação.

ASBTRACT

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles and is evidently related to autoimmune and inflammatory events, indicating that dysregulation of the immune system is a primary pathological factor. In this sense the present study aimed to address the changes in the immune system in AD through an integrative review. Therefore, the review was carried out using the bibliographic databases Scielo, PubMed and Wiley Online Library using the following terms: Alzheimer's disease, immune system and neuroinflammation, in English, Portuguese and Spanish. The articles were selected in three phases (reading of titles, abstracts and full articles) following the inclusion and exclusion criteria. After applying the selection criteria, eight studies composed the integrative review. Studies demonstrate the predominance of cytokines and immune cells in the inflammatory process of AD. The results show different responses in the relationship between AD and changes in the immune system. Thus, these responses induce a cyclic process in which innate immune cells such as microglia and astrocytes release pro-inflammatory molecules such as cytokines and neurotoxins, creating a chronic inflammatory state, contributing to neuronal dysfunction and death with consequent AD progression. Therefore, a detailed knowledge of neuroimmune processes is essential for a better understanding of the immune system and consequent understanding of AD, being essential for the establishment of possible prevention and control measures.

Keywords: Alzheimer's Disease. Immune response. Neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906 e identificada como a principal causa de demência senil (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2019). A doença provavelmente está associada a fatores ambientais e genéticos, que geram uma doença neurodegenerativa heterogênea (TREVISAN et al., 2019).

Para a Associação Brasileira de Alzheimer - Abraz (2020), a DA é uma enfermidade incurável que se agrava ao longo do tempo, mas pode e deve ser tratada. Quase todas as suas vítimas são pessoas idosas. Por esse motivo ficou conhecida como “caduquice” ou “esclerose”. A doença se apresenta como demência ou perda de funções cognitivas como memória, orientação, atenção e linguagem, causada pela morte de células cerebrais. Segundo *Alzheimer's Association* (2020), não existe um único teste de diagnóstico que possa determinar se uma pessoa tem a DA.

Existe uma relação funcional estreita entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC). Assim, o envelhecimento do cérebro leva ao envelhecimento sistêmico, o que inclui alterações no sistema imunológico (LIANG et al., 2017). A imunossenescência refere-se às disfunções do sistema imunológico relacionadas com a idade, o que contribui para uma maior incidência de doenças infecciosas ou mesmo crônico-degenerativas nos idosos (GOMES, 2016). Sabe-se que a imunossenescência e o envelhecimento das células T iniciados por involução tímica são fontes de inflamação crônica em idosos e potencialmente induzem o envelhecimento cerebral e a perda de memória de maneira recíproca (LIANG et al., 2017).

A patogenia da DA está associada à formação cerebral das placas amiloides, que são depósitos extracelulares do peptídeo β amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Essas características inspiraram uma importante teoria que enfoca a perda da homeostase das proteínas no cérebro, desencadeando a patogênese da DA. A hipótese da cascata amiloide guiou uma série de estudos nas últimas duas décadas que ajudaram a descobrir a percepção de propriedades neuronais e eventos patológicos desencadeados por $A\beta$ e subsequente agregação de tau (CAO & ZHENG, 2018).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo geral realizar uma revisão integrativa da literatura com foco nas principais alterações que ocorrem no sistema imunológico na DA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura a partir de artigos científicos, escritos em português, inglês e espanhol, prospectados nas bases de dados do SCIELO, PUBMED e WILEY ONLINE LIBRARY, utilizando os seguintes descritores: Doença de Alzheimer, Sistema Imunológico e Neuroinflamação. Para direcionar o presente estudo buscou-se responder a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as principais alterações que ocorrem no sistema imunológico na DA?"

A seleção dos artigos foi embasada na conciliação dos assuntos ao objetivo do estudo, excluindo aqueles artigos que não abordavam a temática do estudo, artigos de revisão e relatos de casos. Foram considerados critérios de inclusão: estudos publicados de 2016 a 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos na revisão artigos completos que abordam a interação da DA com as alterações do sistema imune.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro do período delimitado para a realização do levantamento bibliográfico foram encontrados 1.167 artigos nas bases de dados. Desses, 615 foram excluídos pelo título. Dos 552 artigos selecionados pelo título, 378 artigos foram excluídos pelos resumos. Dos 174 restantes, 166 artigos foram excluídos após leitura do texto por não atenderem à proposta inicial e ao final foram 8 artigos selecionados.

O Quadro 1 aponta um resumo dos artigos selecionados, contendo as distribuições das referências selecionadas para revisão integrativa, de acordo com títulos, autores, ano de publicação, tipos de estudo e resultados. Os estudos evidenciam o predomínio das células da micróglia, A β e de citocinas no processo inflamatório e indicam haver diferentes respostas na relação entre micróglia e citocinas.

Quadro 1. Artigos selecionados nas bases de dados para compor a revisão.

Títulos/ Autores/Ano	Tipo de estudo	Resultados
Neuroinflamação na doença de Alzheimer (MACHADO; CARVALHO; ROCHA, 2020)	Estudo Observacional	Astrócitos e micróglia ativadas são caracteristicamente encontrados próximos às placas senis, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração nesta doença.
The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease (VAN et al., 2016)	Estudo Experimental	A imunidade inata é patogenticamente importante na DA e possivelmente até central para a progressão da doença. No entanto, a prova de um papel para a imunidade adaptativa permanece limitada.
The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2019)	Estudo Experimental	Ocorre um ciclo significativo de feedback entre a liberação de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia ativada e a produção de A β e sua dispersão.
Innate immunity: a common denominator between neurodegenerative and neuropsychiatric disease (NOVELLINO et al., 2020)	Estudo Experimental	Evidências de que a imunidade inata e, em particular, as células gliais, têm uma função chave não apenas na resiliência do sistema nervoso central, mas também em pesquisas do microambiente local e poda sináptica durante o desenvolvimento do cérebro.
The immune system on the trail of Alzheimer's disease (BURGALETTO et al., 2020)	Estudo Experimental	Participação do TNF na modulação das respostas imunes inatas e adaptativas na patologia de vários distúrbios imunológicos, bem como na DA.
Common peripheral immunity mechanisms in multiple sclerosis and Alzheimer's disease (ROSSI et al., 2021)	Estudo Experimental	Avaliação mais detalhada sobre os mecanismos das células imunes pode levar a identificação de novas estratégias terapêuticas
The role of the immune system in Alzheimer's disease (WU et al., 2021)	Estudo Experimental	As características das células imunes mudam dinamicamente com a progressão da doença e moldam a patologia da DA por meio de mecanismos complexos.
Microglia immunometabolism in Alzheimer's disease (SHIPPY & ULLANAL, 2020)	Estudo Experimental	Independentemente de a micróglia fornecer uma contribuição protetora, patogênica ou mista, na DA está claro que a micróglia é um ponto chave na progressão da DA.

Fonte: Autores, 2021.

Os resultados apontam que em alguns pontos há concordância entre os autores, porém em outros não há unanimidade em relação às principais alterações ocorridas no sistema imunológico na DA.

Tanto Mietelska e Wojda (2017), Cao e Zheng (2018), quanto Machado et al. (2020),

concordam que a patogenia da DA está associada à formação cerebral das placas amiloides, que são depósitos extracelulares de A β e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Os astrócitos e micróglia ativados são caracteristicamente encontrados próximos às placas amiloides, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração nesta doença. Os autores também concordam sobre a hiperfosforilação da proteína tau que leva à desestruturação dos microtúbulos, gerando emaranhados neurofibrilares intracelulares, conforme a figura 1.

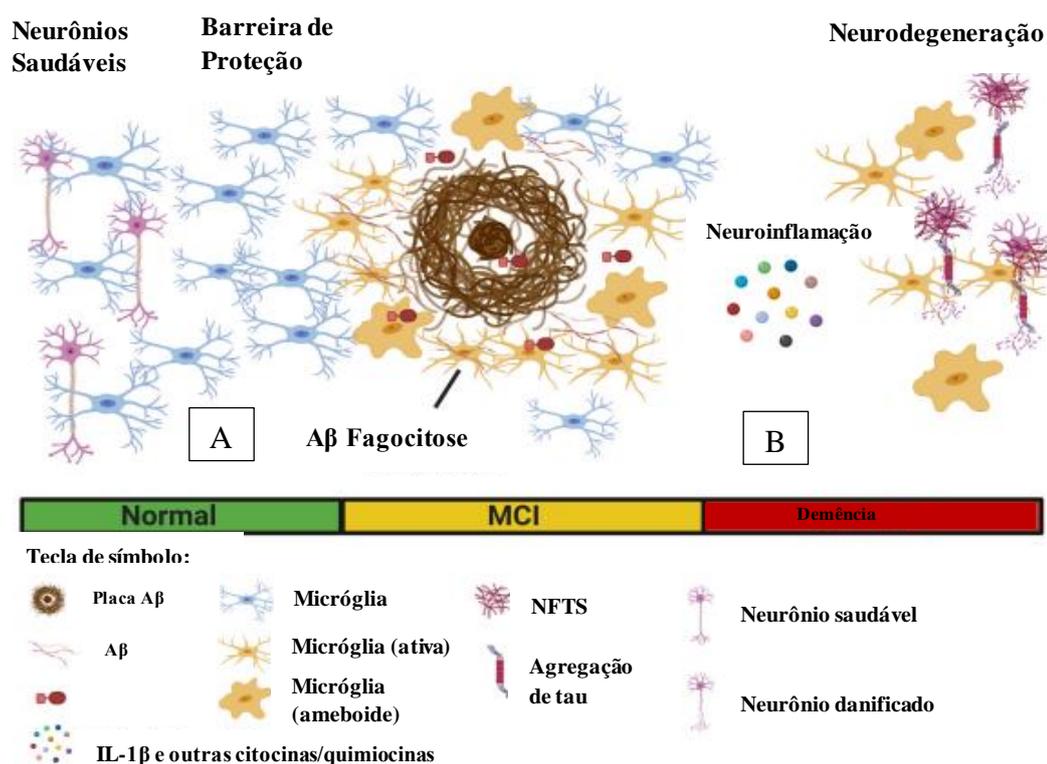


Figura 1. Estágios clínicos de DA: cérebro normal, com comprometimento cognitivo leve (MCI) e demência. A micróglia detecta o acúmulo patológico de A β no cérebro e responde rapidamente ao local da lesão. A) a micróglia desempenha uma função protetora, promovendo a depuração de A β por meio de fagocitose para restaurar a homeostase tecidual e atua como uma barreira protetora, inibindo a expansão das placas amiloides e o contato com neurônios saudáveis adjacentes. B) a ativação microglial proporciona efeitos prejudiciais como a ativação inflamatória e a secreção de IL-1 β e outras citocinas e quimiocinas, e assume uma forma amebóide. Com a neuroinflamação crônica no estado de demência aumenta a agregação de tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (NFTs), decorrendo em neurodegeneração. Fonte: Shippey & Ulland, 2020 (adaptado).

Para Machado e colaboradores (2020) as citocinas são moléculas sinalizadoras as quais podem ser produzidas a partir da ativação de micróglia e astrócitos no SNC, contribuindo diretamente para o processo de neuroinflamação. Posteriormente a uma exposição ao A β , a micróglia produz citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). As citocinas pró-inflamatórias são elevadas em condições inflamatórias e a sua presença, portanto, pode indicar um processo inflamatório contínuo. A partir da liberação de mediadores inflamatórios ocorre a geração de um conjunto de reações dinâmicas de estímulo à neuroinflamação, levando a níveis cada vez maiores de morte neuronal, lesão e degeneração.

Rossi et al. (2021) descrevem que a DA é caracterizada pela ativação da micróglia e astrócitos. Para os autores, nos estágios iniciais da doença ocorre um acúmulo de neutrófilos ativados no sangue, o que leva ao comprometimento progressivo da barreira hematoencefálica, e com a ativação da micróglia ocorre a secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que recrutam ainda mais células imunológicas da periferia para o SNC. Tais informações estão de acordo com Mietelska e Wojda (2017), que concluem que níveis elevados das citocinas interferon gama (IFN- γ) e TNF- α promovem um dano neuronal progressivo, pois essas citocinas recrutam mais micróglia e astrócitos para o local da inflamação. Além disso, micróglia ativadas são capazes de liberar mediadores de citotoxicidade, como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, metabólitos do ácido araquidônico e histamina, entre outros.

Entretanto, Jevtic et al. (2017) e Wu et al. (2021) mencionam que durante o estágio assintomático da DA o nível de ativação da micróglia aumenta significativamente, promovendo um efeito neuroprotetor para a depuração de A β . Porém, à medida que a DA progride, a micróglia protetora torna-se ineficaz e o nível de micróglia ativada reduz ligeiramente ao longo de um período de tempo.

Os autores Van et al. (2016) também descrevem o papel da micróglia na neuroinflamação da DA, mas relatam que diante das lesões e distúrbios neurodegenerativos, a micróglia assume um fenótipo radicalmente diferente. Morfologicamente, os filópodes retraem e a micróglia pode se tornar ativamente fagocítica, participando da resolução do dano tecidual. No entanto, a retração do processo pela micróglia eliminará sua capacidade de monitorar a atividade sináptica, comprometendo assim a contribuição da micróglia para a homeostase da rede cerebral, havendo uma crescente apreciação de que a patogênese e progressão da DA não são uma consequência apenas da disfunção neuronal, mas também envolvem mecanismos neuroinflamatórios dependentes da glia. As possíveis modificações da micróglia também são

relatadas pelos autores Tsirka e Thomppson (2017). Segundo eles, a micróglia atua como vigilante no SNC para detecção de infecções, lesões, remoção de fragmentos celulares e sinapses disfuncionais em condições homeostáticas. Devido a vigilância ativa e a desordem da homeostase, a micróglia sofre mudanças na sua morfologia, perdendo suas ramificações e assumindo uma estrutura diferente.

Webers, Heneka e Gleeson (2019) mencionam que a micróglia ativada é uma marca registrada da doença e a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela célula pode resultar em um ciclo de feedback positivo entre os neurônios e a micróglia. Tradicionalmente, as vias de produção de A β e neuroinflamação têm sido consideradas de forma independente. No entanto, os autores sugerem que esses processos podem convergir para promover a patologia associada à DA. Embora a deposição de A β por si só possa ser suficiente para induzir uma reação inflamatória, fatores de risco como inflamação sistêmica e lesão cerebral traumática podem influenciar o desenvolvimento de DA por meio de um impulso neuroinflamatório sustentado, sendo uma produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios.

Em contrapartida, Liang et al. (2017) apontam que as atividades neuronais não induzem mudanças no sistema imunológico, mas a integração neuroendócrino-imune foi amplamente aceita devido à crescente evidência de dados clínicos. A neuroinflamação leva à saída imunorregulatória de sinais estimuladores derivados do cérebro, incluindo padrões moleculares associados a patógenos circulantes, que podem ativar localmente componentes do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal levando à liberação de fator de liberação de corticotrofina. Este fator desencadeia a liberação do hormônio corticotrópico adrenal (ACTH), levando à secreção de glicocorticóides (GCs) na corrente sanguínea, potencializando eventos pró-inflamatórios.

Liang et al. (2017) relatam ainda que as micróglia ativas produzem enzimas proteolíticas, como metaloproteinases de matriz (MMPs) e enzimas degradantes de insulina. As MMPs atuam como remodelador de tecidos e regulador de processos inflamatórios. E as enzimas degradantes de insulina atuam hidrolisando peptídeos biologicamente ativos, como o TNF- α .

Dentre as inúmeras citocinas presentes na patologia da DA, Burgaletto et al. (2020) focaram na participação do ligante indutor de apoptose TRAIL, também conhecido como TNFSF10, uma citocina pleiotropia pertencente à superfamília TNF, que está envolvida em muitas funções periféricas e do SNC, incluindo via de sinalização de morte celular, resposta imune e inflamação. Para os autores, as citocinas pertencentes à superfamília do TNF são consideradas contribuintes substanciais da taxa de morte celular acelerada que caracteriza os

processos neurodegenerativos.

Os estudos de Novellino et al. (2020) e Fulop (2018) propuseram evidências emergentes que sugerem que a imunidade inata produz resistência ao sustentar a reatividade a agentes patogênicos e ao sustentar respostas não específicas de longo prazo. Embora a ação da imunidade inata geralmente desempenhe um papel benéfico na defesa do hospedeiro, a literatura atual mostra que às vezes tem um impacto negativo, contribuindo por aumentos descontrolados da inflamação, mesmo sustentando um ciclo neuroinflamatório. Para Fulop (2018) esse impacto negativo é influenciado pelo envelhecimento.

Sarlus e Heneka (2017) caracterizam as citocinas a partir da classificação da micróglia em M1 e M2 (Figura 2). Essa classificação ocorre devido a polarização da micróglia e da plasticidade, ocorrendo via ativação clássica, que é caracterizada pela alta capacidade de apresentar antígenos, em que M1 produz citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) e pela via de ativação alternativa caracterizada pela ativação e modulação dos macrófagos, em que M2 produz citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β , IL-4, IL-13). Os autores relatam a expressão simultânea dos marcadores M1 e M2, sugerindo a presença de fenótipos mistos ou a falta de um.

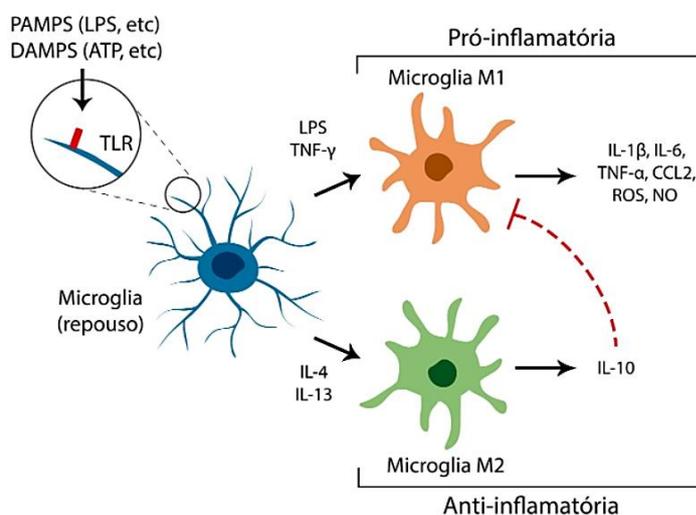


Figura 2. Representação esquemática das alterações do fenótipo da micróglia. PAMPs: Padrões moleculares associados ao patógeno; DAMPs: Padrões moleculares associados ao dano. Fonte: Isaías; Sterzeck; Honda, 2019 (adaptado).

Já os autores Shippy e Ullanal (2020) e Onyango et al. (2021) defendem a ideia do campo emergente do imunometabolismo, relatando como o metabolismo celular e sistêmico afeta as respostas imunológicas. Para os autores a exposição aguda a A β pode aumentar a glicólise, fagocitose e quimiotaxia, mas a exposição crônica causa desregulação metabólica e funções imunológicas comprometidas. Os autores Onyango et al. (2021) levantam a ideia de que a atividade da micróglia fica comprometida com a idade, especialmente em doenças como a DA. Para esses autores a exposição a A β e tau ativa um fenótipo pró-inflamatório que é acompanhado por uma mudança do perfil metabólico da disfunção mitocondrial com diminuição da fosforilação oxidativa (OXPHOS) para glicólise. Se o processo inflamatório for prolongado, ocorre falha bioenergética envolvendo glicólise e OXPHOS, devido a exposição a A β . Com o suprimento de OXPHOS ocorre mudanças na morfologia mitocondrial diminuindo a produção de ATP.

Tanto Van et al. (2016) quanto Cao e Zheng (2018) mencionam que embora as respostas imunes inatas no local da inflamação do cérebro estejam bem estabelecidas, a imunidade adaptativa também desempenha um papel essencial na resposta a lesões no SNC, embora os efeitos do sistema imunológico adaptativo, mediados por células T e B, pareçam ser muito mais presentes em outras doenças neuroinflamatórias do que na DA. Na DA as células do sistema imunológico adaptativo não são encontradas em números substanciais no cérebro. A diminuição de células B pode ocasionar uma redução significativa de células plasmáticas que produzem anticorpos, aumentando assim as infecções. Já a diminuição de linfócitos T acarreta problemas para controlar as infecções, devido os linfócitos T serem responsáveis pela defesa do organismo contra agentes desconhecidos.

CONCLUSÃO

De forma geral, os 8 estudos incluídos nessa revisão apresentaram o envolvimento da micróglia, a deposição de A β e a participação de citocinas pró-inflamatórias na DA, mostrando que células, proteínas e moléculas podem convergir e sinergizar a progressão dessa doença neurodegenerativa.

Existem vários aspectos importantes do sistema imunológico que ainda precisam ser investigados, bem como mecanismos epigenéticos e genéticos que provavelmente desempenham papéis cruciais.

Um campo muito importante de pesquisas futuras é definir as características

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

moleculares e o significado da neuroinflamação nos diferentes estágios da DA. Alguns fundamentos garantem que a resposta inflamatória tanto da micróglia quanto dos astrócitos pode ter seu pico durante o início dos sintomas, ou seja, durante o comprometimento cognitivo leve (CCL). Elucidar este ponto será essencial para o plano de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Por fim, compreender a complexidade dos processos neuroimunes detém um forte impacto em termos de percepção de doenças cerebrais. Nesta perspectiva, sugere-se que haja continuidade dos estudos, para melhor entendimento das alterações do sistema imunológico na DA, principalmente sobre as citocinas e células, uma vez que os atuais estudos divergem entre si quanto aos resultados e aos possíveis papéis desempenhados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer, 2020. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-ealzheimer/>. Acesso em 09 abril de 2020.
2. ASSOCIATION, Alzheimer's. Alzheimer e Demência no Brasil, 2020. ALZ.ORG. Disponível em: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>. Acesso em 04 de junho de 2020.
3. BURGALETTO C, MUNAFÒ A, DI BENEDETTO G, DE FRANCISCI C, CARACI F, DI MAURO, R, BUCOLO C, BERNARDINI R, CANTARELLA G. The immune system on the TRAIL of Alzheimer's disease. *J. neuroinflamm* 17(1): 298, 2020.
4. CAO W, ZHENG H. Sistema imunológico periférico no envelhecimento e na doença de Alzheimer. *Mol Neurodegener* 13:58, 2018.
5. FULOPT T, LARBI A, DUPUIS G, LE PAGE A, FROST E, COHEN A, WITKOWSKI J, FRANCESCHI. Immunosenescence and inflamed aging like two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol* 8:1960, 2018.
6. GOMES A. A Terceira Idade, o envelhecimento do Sistema Imune e os problemas de saúde: Imunossenescência. ISaúde Bahia, Bahia, 2016. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FE1aA-NyDksJ:https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/bitstream/bahiana/281/1/A%2520Terceira%2520Idade%2520o%2520envelhecimento%2520do%2520Sistema%2520Imune%2520e%2520os%2520problemas%2520de%2520sa%25C3%25BAde%2520Imunossenesc%2>

5C3%25AAncia.pdf&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br. Acesso em 22 julho 2021.

7. ISAÍAS C, STERZECK D, HONDA S. Quem é a micróglia e como ela defende o cérebro? Nanocell News, 2022. Disponível em: <https://nanocell.org.br/quem-e-a-microglia-e-como-e-la-defende-o-cerebro/>. Acesso em 23 de fevereiro de 2022.

8. JEVTIC S, SENGAR A, SALTER M, LAURIN J. O papel do sistema imunológico na doença de Alzheimer: Etiologia e tratamento. *Ageing res. rev* 40: 84-94, 2017.

9. LIANG Z, ZHAO A Y, RUAN L, ZHU L, JIN K, ZHUGE Q, SUC D, ZHAO Y. Impact of aging immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies. *Prog. neurobiol* 157: 02-28, 2017.

10. MACHADO APR, CARVALHO IO, ROCHA SOBRINHO HM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Rev. bras. med. mil* 6(14): 30-38, 2020.

11. MIETELSKA-POROWSKA A, WOJDA U. T Lymphocytes and Inflammatory Mediators in the Interplay between Brain and Blood in Alzheimer's Disease: Potential Pools of New Biomarkers. *J. immunology res. (Online)* 2017: 1-17, 2017.

12. NOVELLINO F, SACCÀ V, DONATO A, ZAFFINO P, SPADEA MF, VISMARA M, ARCIDIACONO B, MALARA N, PRESTA I, DONATO G. Innate Immunity: A Common Denominator between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *Int. j. mol. sci. (Online)* 21(3): 1115, 2020.

13. ONYANGO IG, JAUREGUI GV, CARNÁ M, BENNETT JP, STOKIN GB. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 9(5): 524, 2021.

14. ROSSI B, SANTOS-LIMA B, TERRABUIO E, ZENARO E, CONSTANTIN G. Mecanismos Comuns de Imunidade Periférica na Esclerose Múltipla e Doença de Alzheimer. *Front Immunol* 12: 639369, 2021.

15. SARLUS H, HENEKA M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 127(9): 3240-3249, 2017.

16. SHIPPY DC, ULLAND TK. Microglial Immunometabolism in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* 14: 563446, 2020.

17. TREVISAN K, PEREIRA R, AMARAL D, FERREIRA A. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *BioMed Research Intl* 19: 1-9, 2019.

18. TSIRKA S, THOMPSON K. The diverse roles of microglia in neurodegenerative aspects of central nervous system (CNS) autoimmunity. *Int J Mol Sci* 18(3): 504, 2017.

19. VANLJE, CARRILLO MC, COLE PE, FEUERBACH D, GREENBERG BD, HENDRIX JA, KENNEDY M, KOZAUER N, MARGOLIN RA, MOLINUEVO JL, MUELLER R, *Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

- RANSOHOFF RM, WILCOCK DM, BAIN L, BALES K. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* (2): 99-109, 2016.
20. WEBERS A, HENEKA MT, GLEESON PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and Alzheimer's disease progression. *Immunol Cell Biol* 98(1): 28-41, 2019.
21. WU K, ZHANG Y, HUANG Y, DONG Q, TAN L, TAI J. The role of the immune system in Alzheimer's diseases. *Ageing Res. Rev* 70: 1-21, 2021.

**Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia
do SARS-CoV-2: Uma revisão narrativa**

*Toxicological potencial and indiscriminate use of antiparasitics
at SARS-CoV-2 pandemic times: A narrative review*

*Eduarda Dal-Bó Sabaini¹, Natália Soares Leite¹, Luiz Antônio Fávero Filho²,
Paola Rocha Gonçalves²*

¹Graduandas do Curso de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

²Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Paola Rocha Gonçalves

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1524

Email: paola.goncalves@ufes.br

Submetido em 14/04/2022

Aceito em 23/07/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.38057>

RESUMO

A COVID-19 refere-se a uma síndrome respiratória causada pelo SARS-CoV-2. Este coronavírus é altamente infectocontagioso e propiciou a declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde. A infecção causada pelo vírus é caracterizada como uma doença emergente e que levou a população a recorrer a farmacoterapias ineficazes e arriscadas. Neste estudo é apresentada uma revisão narrativa com uma análise sobre mecanismos de ação e efeitos tóxicos de antiparasitários utilizados no combate ao SARS-CoV-2: cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida e, a relação com o uso irracional destes fármacos. Assim, foi utilizado como recurso de pesquisa: SciELO, LILACS, PubMed, Google acadêmico entre os meses de junho de 2021 a março de 2022; tendo como descritores: “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”. Na análise foi identificado que estes fármacos têm mecanismos de ação e finalidade terapêutica já consolidada, sendo seguros nas doses e destinação prevista em bula; entretanto, o seu uso inadequado pode ocasionar cardiotoxicidade, ototoxicidade e hepatotoxicidade e, quando associados, podem desencadear interações medicamentosas potencialmente tóxicas. Inicialmente, a estratégia de utilizar estes antiparasitários foi importante e promissora dentro da busca urgente por fármacos para tratamentos e profilaxia de uma doença recém-descoberta. Porém, a literatura técnica disponível não evidencia consistência científica quanto ao uso seguro destas drogas para a COVID-19. Mesmo contrário à ciência, em 2020 foi identificado uso indiscriminado destes medicamentos, relacionado à demasiada prática de automedicação e de prescrição off label realizada de forma equivocada, indicando um grave problema na saúde pública brasileira.

Palavras-chave: Cloroquina. Hidroxicloroquina. Ivermectina. Nitazoxanida. COVID-19.

ASBTRACT

COVID-19 refers to a respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2. This coronavirus is highly infectious and led to the declaration of a pandemic by the World Health Organization. The infection caused by the virus is characterized as an emerging disease that has led the population to resort to ineffective and risky pharmacotherapies. This study presents a narrative review with an analysis of mechanisms of action and toxic effects of antiparasitic drugs used to combat SARS-CoV-2: chloroquine, hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide and the relationship with the irrational use of these drugs. The following research resources were used: SciELO, LILACS, PubMed, Google academic between the months of June 2021 to March 2022; having as descriptors: “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”. In the analysis, it was identified that these drugs have mechanisms of action and therapeutic purpose already consolidated, being safe in the doses and destination foreseen in the package insert; however, its inappropriate use can cause cardiotoxicity, ototoxicity and hepatotoxicity and, when associated, can trigger potentially toxic drug interactions. Initially, the strategy of using these antiparasitics was important and promising within the urgent search for drugs for the treatment and prophylaxis of a newly discovered disease. However, the available technical literature doesn't show scientific consistency regarding the safe use it for COVID-19. Wrong way to science, in 2020 the indiscriminate use of these drugs was identified, related to the excessive practice of self-medication and off-label prescription carried out in a wrong way, indicating a serious problem in Brazilian public health.

Keywords: Hydroxychloroquine. Chloroquine. Ivermectin. Nitazoxanide. COVID-19.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

INTRODUÇÃO

A COVID-19 (“coronavírus disease 2019”) é uma doença infecciosa ocasionada pelo SARS-CoV-2, uma cepa de coronavírus inicialmente identificada, em dezembro de 2019, em moradores da cidade de Wuhan, na China. Essa doença é apresentada como uma síndrome respiratória, transmitida por meio de gotículas ou secreções respiratórias liberadas pelo ar expirado e, que devido a presença do coronavírus, são capazes de contaminar superfícies, animais e, principalmente, os seres humanos. Com isto, pela sua rápida e fácil transmissão, a contaminação viral foi difundida de forma vertiginosa por todos os continentes e, em março de 2020, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) declarou pandemia do novo coronavírus (ZHU et al., 2020; OPAS, 2020a; OPAS, 2020b).

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 é caracterizada como uma doença emergente e devido à esperança no restabelecimento das condições de saúde, levou a população a recorrer a métodos de tratamento ineficazes, seja pela falta de informação ou muitas vezes, por informações ludibriadoras pautadas em pesquisas sem embasamento científico ou clínico, favorecendo ao uso irracional de medicamentos devido à automedicação (GRISOTTI, 2016; CAVALHEIRO & UNGARI, 2020).

De acordo com a World Health Organization (WHO)/ Organização Mundial de Saúde (OMS) (1998), a automedicação é uma prática caracterizada pela seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas ou doenças autodiagnosticadas. Dessa forma, quando é realizada de maneira inadequada, seja pelo uso indiscriminado de medicamentos ou pela prescrição off label, pode ocasionar efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas, mascaramento de doenças evolutivas e o aumento de custos para o paciente e para o sistema de saúde.

A utilização de medicamentos off label se dá quando a finalidade ou prescrição do medicamento se difere daquelas informações e indicações descritas em bula que são aprovadas pela autoridade sanitária (NOBRE, 2013), e embora seja uma prática que exponha um caminho inovador, nela está agregada grande preocupação quanto aos seus riscos. No Brasil, este tipo de prescrição não é recomendado, por não possuir informações compatíveis com aquelas registradas e autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), junto ao Ministério da Saúde. A autorização para o uso de determinado medicamento só deve ser realizada mediante comprovação científica quanto a sua eficácia e segurança, para uma determinada finalidade terapêutica específica (SILVA & ABREU, 2021; ANVISA, 2022).

Mesmo sem a recomendação da ANVISA, ao longo da pandemia, no Brasil, o consumo indiscriminado ou por prescrição off label de alguns fármacos aumentou consideravelmente em virtude da utilização do chamado “kit-covid” que incluiu, dentre outros medicamentos, os seguintes antiparasitários: hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, os quais foram indicados de forma ostensiva para o tratamento precoce da COVID-19. Entretanto, apesar do uso massivo destes fármacos, já é conhecida a escassez de estudos conclusivos que comprovem a segurança e a eficácia destas terapias medicamentosas para a referida patologia (MELO et al., 2021a).

Embora tenha sido considerado o uso destes medicamentos, a OMS (2020a) não recomendou a utilização da ivermectina para outros fins distintos daqueles para os quais seu uso é autorizado, incluindo infecções por *Onchocerca volvulus* e *Sarcoptes scabiei*. Ainda neste sentido, a OMS acrescentou que o fármaco não deve ser utilizado combinado à hidroxicloroquina e cloroquina e, neste rol de recomendações, também foi incluída a nitazoxanida que, de acordo com as especificações contidas na bula, é indicada apenas para uso como antiparasitário, não sendo recomendável sua utilização para finalidades que não estão nela contidas.

Contrário às finalidades terapêuticas preconizadas nas bulas (Tabela 1), por conta da pandemia de COVID-19, no ano de 2020 o mundo sofreu uma revolução em todos os seus paradigmas para o uso destes antiparasitários que tiveram aumento expressivo nas suas vendas. A explicação: a crença de que esses fármacos foram considerados milagrosos, indicados para prevenir ou curar a infecção pelo SARS-CoV-2 (CFF, 2021a).

Tabela 1. Antiparasitários, fins terapêuticos e patógenos, segundo bulário profissional, ANVISA (2022).

Antiparasitário	Finalidade Terapêutica	Agente etiológico
Cloroquina	Malária	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malarie</i>
	Amebíase hepática	<i>Entamoeba histolytica</i>
	Artrite reumatoide; Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus discoide; Sarcoidose; Doenças de fotossensibilidade: porfiria cutânea tardia, erupções polimórficas graves desencadeadas pela luz.	*****
Hidroxicloroquina	Malária	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malarie</i>
	Afecções reumáticas e dermatológicas; Artrite reumatoide; Artrite reumatoide juvenil; - Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus eritematoso discoide; Condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.	*****
Ivermectina	Estrongiloidíase	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Oncocercose	<i>Onchocerca volvulus</i>
	Filariose	<i>Wuchereria bancrofti</i>
	Ascaridíase	<i>Ascaris lumbricoides</i>
	Escabiose	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Nitazoxanida	Pediculose	<i>Pediculus humanus capitis</i>
	Gastroenterites virais	rotavírus e norovírus
	Helmintíases	Nematódeos, Cestódeos e Trematódeos, como: <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Taenia</i> sp. e <i>Hymenolepis nana</i>
	Amebíase	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Entamoeba dispar</i>
	Giardíase	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Giardia intestinalis</i>
	Criptosporidíase	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	Blastocistose,	<i>Blastocistis hominis</i>
	Balantidíase	<i>Balantidium coli</i>
Isosporíase	<i>Isospora belli</i>	

Diante do exposto, considerando a provável inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2, pelo uso desses medicamentos, com a pouca ou nenhuma confirmação de benefício para a COVID-19, o presente estudo teve como objetivo a avaliação de evidências científicas

existentes sobre os mecanismos de ação e toxicidade da hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, correlacionado a efetividade destes medicamentos e adequação do uso nos tratamentos das infecções pelo coronavírus.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata de uma revisão narrativa da literatura de dados obtidos a partir das fontes disponíveis da literatura científica, com acesso livre e gratuito e, teve como perguntas direcionadoras: “Quais são os mecanismos de ação, qual é a efetividade e a toxicidade dos antiparasitários e como atuam na COVID-19?”. Perante as perguntas foi estabelecida a estratégia “PICO” (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), sendo: P (population): pacientes que fizeram o uso de cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina ou nitazoxanida; I (interventions): cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida na COVID-19; C (control): qualquer outro tratamento ativo ou nenhuma intervenção para COVID-19; O (outcomes): efetividade ou não efetividade e toxicidade.

A busca bibliográfica foi realizada nos principais bancos de dados: SciELO, LILACS, PUBMED e Google acadêmico. Esse levantamento foi realizado no período entre os meses de junho de 2021 a março de 2022. O PubMed foi utilizado para os descritores “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”, empregados em diferentes arranjos, utilizando os operadores booleanos “OR” e “AND”.

Para a confecção deste texto foram considerados artigos científicos em português e inglês que evidenciavam tratamento das infecções pelo SARS-CoV-2, por meio do uso de hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, ressaltando os aspectos toxicológicos e a importância da ampliação dos estudos científicos para segurança no uso desses fármacos na COVID-19. Como critério de inclusão para a seleção do estudo, foi considerada: abordagem na temática pesquisada; resposta à pergunta direcionadora. Para esta pesquisa, não foi considerado recorte temporal e estudos duplicados foram considerados somente uma vez. Ainda, foram excluídos os trabalhos científicos que não apresentaram uma descrição do uso dos antiparasitários e relação com a sua toxicidade ou, que não possibilitaram uma relação direta com a composição textual desta revisão. Por fim, para a elaboração e argumentação do presente estudo foram utilizados 38 artigos científicos, 5 websites, 5 livros e 1 monografia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a composição deste trabalho foram utilizadas as fontes bibliográficas elencadas na Tabela 2, consistindo de material atualizado e de origem confiável, o que deu sustentação para a construção do corpo textual desta revisão narrativa.

Tabela 2. Material bibliográfico utilizado nesta revisão.

ARTIGOS		
Primeiro Autor	Periódico	Ano
ANDRADE, E.A	<i>Brazilian Journal of Development</i>	2021
BASTOS, K.Z.C.	<i>Research, Society and Development</i>	2020
BELAYNEH A.	<i>Research and Reports in Tropical Medicine</i>	2020
BRAGA, D.A.O.	Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica	2016
CANGA, G.A.	Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientist	2008
CALELLO, D.P.	<i>Medical Toxicology</i>	2022
CALY, L.	<i>Antiviral Research</i>	2020
CAVALHEIRO, A.H.	<i>Revista Qualidade HC</i>	2020
COSTA, I.B.S.S.	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>	2020
DONG, M.	<i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i>	2020
FIGUEIREDO, B.Q.	<i>Research, Society and Development</i>	2022
GAUTRET, P.	<i>International Journal Antimicrobial Agents</i>	2020
GRAM, K.R.S.	<i>Revista Pulmão RJ</i>	2003
GRISOTTI, M.	<i>Revista de Ciências Sociais</i>	2016
GUO, Y.R.	<i>Military Medical Research</i>	2020
IMOTO, A.M.	<i>Com Ciências e Saúde</i>	2020
LIU, J.	<i>Cell Discovery</i>	2020
MALLHI, T.H.	<i>Journal of College of Physicians Surgeons Pakistan</i>	2020
MATTOS, A.F.	<i>Ensaio e Ciência</i>	2021
MELO, J.R.R.	<i>Cadernos de Saúde Pública</i>	2021a
MELO, J.R.R.	<i>Cadernos de Saúde Pública</i>	2021b
MENEZES, C.R.	<i>Journal Health and Biological Sciences</i>	2020
MERCURO, N.J.	<i>JAMA Cardiology</i>	2020
MOLENTO, M.B.	<i>One Health</i>	2021
MOMEKOV, G.	<i>Biotechnology and Biotechnological Equipament</i>	2020
MORETI, G.V.	<i>Brazilian Journal of Health Review</i>	2021
NETO, M.	<i>Cogitare enfermagem</i>	2020
NOBRE, P.F.S.	<i>Ciência e Saúde Coletiva</i>	2013
OLIVEIRA-FILHO, A.D.	<i>Research, Society and Development</i>	2021
PASTRIAN-SOTO, G.	<i>International Journal of Odontostomatology</i>	2020
PAUMGARTTEN, F.J.R.	<i>Ciência e Saúde Coletiva</i>	2020
PERSON, O.C.	<i>Scielo Preprints</i>	2021
SANTOS, C.M.C.	<i>Revista Latino-America</i>	2007
SILVA, J.B.	<i>Scientific Electronic Archives</i>	2021
SILVA, M.E.H.	<i>Revista JRG de Estudos Acadêmicos</i>	2021
TANNI, S.E.	<i>Journal Brasileiro de Pneumologia</i>	2021
TEMPLE, C.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2021
ZHU, N.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2020
WEBSITES		
Fonte	Endereço Eletrônico	Ano de consulta
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	https://www.gov.br/anvisa/pt-br	2022
Biblioteca virtual em saúde (BVS)	https://bvsalud.org/	2022
Conselho Federal de Farmácia (CFF)	https://www.cff.org.br/	2021/2022
Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)	https://www.paho.org/pt	2021
World Health Organization (WHO)	https://www.who.int/	2022

Continua...

LIVRO		
Primeiro Autor	Nome da Obra	Ano
BRUNTON, L.L.	<i>Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica</i>	2012
GOLAN, D.E.	<i>Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia</i>	2014
KATZUNG, B.G.	<i>Farmacologia Básica e Clínica</i>	2017
NEVES, D.P.	<i>Parasitologia Humana</i>	2012
RANG HP	<i>Farmacologia</i>	2012
MONOGRAFIA		
Primeiro Autor	Origem	Ano
LIMA, V.M.	Bacharelado em Farmácia (Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP)	2019

SARS-COV-2 E COVID-19

Altamente transmissível, por meio do contato com superfícies ou por pessoas infectadas, o SARS-CoV-2 pode causar a COVID-19 que é uma doença que acomete principalmente o sistema respiratório, apresentando em sua sintomatologia inúmeros sintomas, dentre eles: febre, tosse seca, cansaço, perda de olfato e paladar, diarreia, dores de cabeça e na garganta (ZHU et al., 2020).

O mecanismo de multiplicação deste vírus na célula hospedeira humana tem início a partir da sua ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente na superfície celular. Esse processo ocorre pela proteína Spike (S) que é clivada pela enzima serinoprotease transmembrana II humana (TMPRSS2), permitindo a interação com o receptor. A proteína S possui duas subunidades (S1 e S2), sendo S1 responsável por interagir com ECA2 e, S2 por estabelecer a fusão entre a membrana do vírus e da célula hospedeira, facilitando a endocitose (GUO et al., 2020, DONG et al., 2020).

A Figura 1 demonstra o ciclo de replicação do SARS-CoV-2: a partir da entrada no citoplasma da célula hospedeira, o genoma RNA viral é liberado, transcrito e traduzido em proteínas fundamentais para a elaboração das principais proteínas estruturais do vírus, como a proteína S, as quais são biossintetizadas no retículo endoplasmático (RE) e levadas para o complexo de golgi. Neste compartimento celular, as proteínas são montadas com o nucleocapsídeo, originando uma nova partícula viral que por fim é liberada da célula infectada (PASTRIAN-SOTO, 2020).

O USO DE ANTIPARASITÁRIOS E A COVID-19

Hidroxicloroquina e cloroquina

A hidroxicloroquina e a cloroquina são fármacos indicados para tratamento e profilaxia da malária, provocada por quatro espécies do parasito do gênero *Plasmodium* que podem

acometer o ser humano, o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Além disso, a cloroquina é indicada também na amebíase hepática, no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide, nestas últimas pela ação imunomoduladora (Tabela 1) (NEVES et al., 2005; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Esses medicamentos são compostos químicos classificados como 4-aminoquinolinas, estruturalmente semelhantes entre si, diferenciados apenas pela presença de uma hidroxila (-OH) no grupo etila (-CH₂CH₃), visto na hidroxicloroquina e, ausência deste substituinte na cloroquina (Figura 2). Essa diferença confere maior solubilidade e menor toxicidade à hidroxicloroquina, sem modificar a imunomodulação.

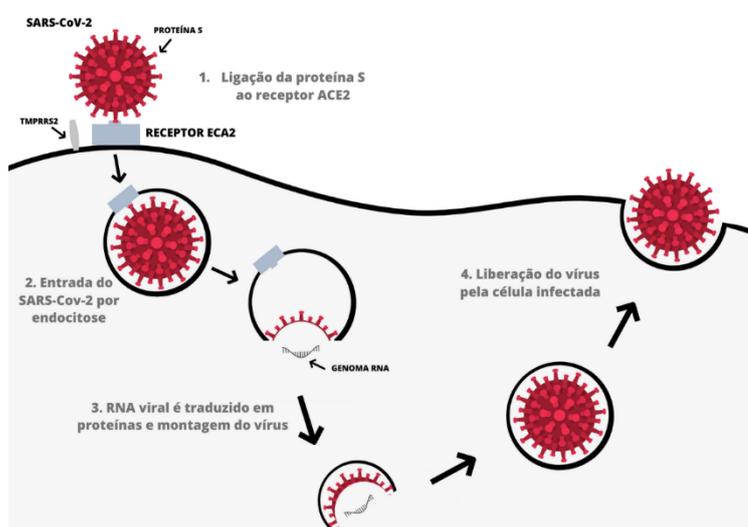


Figura 1. Replicação do SARS-CoV-2 (adaptado de PASTRIAN-SOTO, 2020).

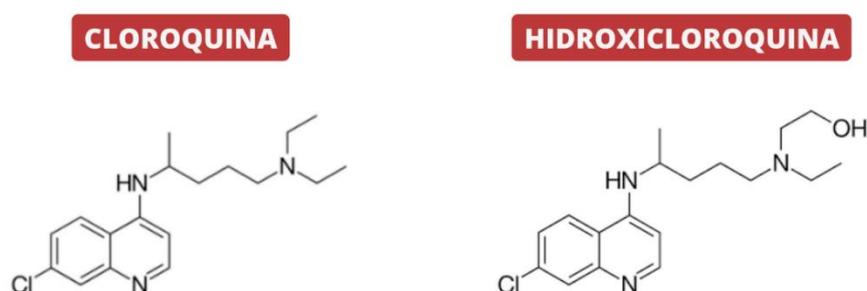


Figura 2. Diferença Estrutural entre Cloroquina e Hidroxicloroquina. Fonte: Autoria própria (2022).

Embora os mecanismos de ação da hidroxicloroquina ainda não estejam totalmente esclarecidos, a substância já foi muito estudada e o seu uso para as finalidades terapêuticas descritas em bula (Tabela 1) é bastante consolidado. No contexto da pandemia, a busca por um tratamento antiviral eficaz para o tratamento da COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, e diante disso, como alternativas terapêuticas foram propostos medicamentos já estabelecidos e que já haviam sido sugeridos em surtos anteriores por outros coronavírus, sendo a cloroquina e a hidroxicloroquina alguns dos fármacos escolhidos (IMOTO et al., 2020). Por ser uma droga já conhecida, em 2020, buscando a mitigação da COVID-19, o uso da substância para o tratamento da infecção em questão foi alvo de vários estudos clínicos in vivo e apesar de possuir eficácia nos estudos in vitro, sua segurança para a utilização em humanos ainda é muito incerta (MATTOS, 2021).

Mercurio e colaboradores (2020) realizaram um estudo observacional em Boston que analisou os potenciais riscos do uso de hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19. Dentre os 90 pacientes observados - 11% (10 pacientes) apresentaram necessidade de suspensão do uso do medicamento por apresentarem náusea intratável, hipoglicemia e torsades de pointes (tipo de taquicardia ventricular). Outro estudo observacional, realizado por pesquisadores de hospitais participantes do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROAD-SUS), em 2020, destacou a potencialização de efeitos cardiotóxicos pela interação medicamentosa envolvendo a hidroxicloroquina e azitromicina, para o tratamento da COVID-19.

As complicações cardiovasculares estão relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, seja por meio de uma lesão direta no endotélio e no coração ou, devido às altas concentrações de citocinas liberadas pela intensa resposta inflamatória desencadeada pelo vírus, ainda, alterações cardiovasculares podem ser ocasionadas devido à trombogênese encontrada na patologia (COSTA et al., 2020).

Em adição, a hidroxicloroquina é um inibidor moderado das enzimas citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína P (P-gp) (SILVA et al., 2021). Ambas são distribuídas em vários tecidos, encontradas principalmente no enterócito e hepatócito, e atuam em fases de biotransformação de fármacos. A CYP3A4 se ocupa de reações de oxidação, enquanto a P-Gp é uma proteína relacionada à multiresistência a drogas (GRAM et al., 2003). A utilização massiva do dito “kit-covid” se torna ainda mais preocupante, quando é analisada uma possível interação medicamentosa entre a ivermectina, contida no kit, e a hidroxicloroquina, já que a primeira é um substrato e a segunda é um inibidor da CYP3A4 e da P-gp.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Mesmo que, em princípio e dependendo da dose, esta interação cause efeitos clínicos pouco significativos, quando associadas, a transferência da ivermectina através da barreira hematoencefálica pode aumentar, elevando sua concentração no cérebro e, conseqüentemente, gerando risco do desenvolvimento de efeitos neurotóxicos. Por isto, o uso concomitante de hidroxicloroquina com ivermectina requer cuidado e monitoramento (SILVA et al., 2021). Fato este confirmado por Figueiredo e colaboradores (2022) que apresentaram em seus estudos que o “kit-covid”, principalmente a combinação entre a ivermectina e a hidroxicloroquina, como sendo potencialmente tóxica ao organismo humano.

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina utilizada no tratamento e profilaxia da malária devido a seu efeito tóxico ao parasita e seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima heme-polimerase, de acordo com a Figura 3, o que leva à toxicidade ao parasita (GOLAN et al., 2014).

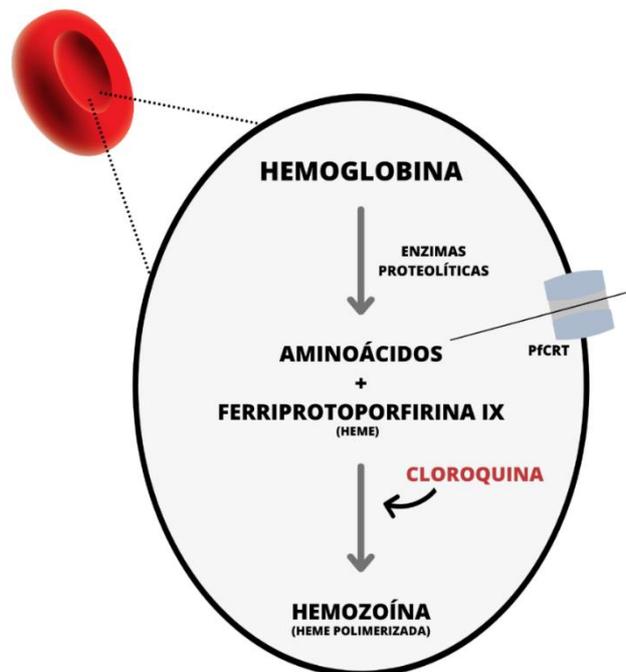


Figura 3. Mecanismo de ação da Cloroquina. No vacúolo do parasita, a cloroquina liga-se à ferriprotoporfirina IX e inibe a ação da heme-polimerase, enzima responsável pela polimerização do metabólito de heme com formação da hemozoína (composto inerte e de baixa toxicidade). Com isto, o fármaco atua impedindo o mecanismo de desintoxificação do parasita, pois leva ao acúmulo do metabólito ferriprotoporfirina IX, proveniente do catabolismo da hemoglobina no parasita, que é tóxico para o Plasmodium (adaptado de Golan et al., 2014).

Devido à toxicidade da cloroquina, seu uso tem sido cada vez mais reduzido, especialmente pelo seu efeito ototóxico e efeitos adversos como hiperpigmentação cutânea e retinopatia. O protocolo de seu uso envolve a avaliação oftalmológica periódica e monitoramento dos níveis de enzimas hepáticas para a identificação de forma precoce do surgimento de hepatopatia medicamentosa (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

A administração desse medicamento em longo prazo com altas doses, para patologias reumatológicas, pode resultar em ototoxicidade e também, em neuropatia periférica, retinopatia e miopatia (KATZUNG & TREVOR, 2017). Quando administrada em doses superiores às terapêuticas, a cloroquina pode ser utilizada como um agente suicida devido ao seu baixo custo e sua toxicidade em altas doses, e se ingerida acidentalmente por crianças, pode ser fatal (GOLAN et al., 2014).

Ainda, a cloroquina quando usada de forma indiscriminada pode levar a problemas neurológicos específicos como convulsões, alucinações e paranoias (MALLHI et al., 2020). A sua utilização pode levar ao aparecimento de efeitos hepáticos e renais indesejados e, em situações de overdose, esta droga pode ocasionar problemas maiores, tais como parada cardíaca e coma. Em pacientes com COVID-19 que possuem distúrbios cardíacos pré-existentes, tem aumentada a suscetibilidade a problemas no ritmo cardíaco (BELAYNEH, 2020).

Durante a pandemia de COVID-19, no período de 1º de março e 15 agosto de 2020, Melo e colaboradores (2021b) realizaram uma análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro, tendo como objetivo avaliar os efeitos adversos ocasionados por medicamentos utilizados em pacientes com COVID-19. Nesse contexto, cloroquina e hidroxicloroquina foram apontados como os medicamentos com maior incidência de desencadear efeitos adversos severos, evidenciando que pacientes que usaram a hidroxicloroquina registraram cerca de duas vezes mais chances de apresentar reações adversas graves, do que aqueles que não usaram o medicamento. Ainda, de uma forma mais acentuada o estudo indicou aumento do risco às reações indesejadas de aproximadamente seis vezes nos indivíduos que fizeram o uso da cloroquina, quando comparados aos doentes que não usaram este medicamento.

Liu e colaboradores (2020) e, Gautret e colaboradores (2020) observaram, por meio de ensaio clínico não-randomizado, alguns benefícios da hidroxicloroquina em relação à COVID-19; isto em função de possível efeito antiviral sobre o SARS-CoV-2, observado não só com essa hidroxicloroquina, mas também com cloroquina. Entretanto, tais estudos avaliaram poucos pacientes, tendo um baixo nível amostral, o que levou à necessidade da realização de maior

número de ensaios clínicos para avaliação com maior qualidade e número de dados, visando a confirmação da efetividade e da segurança destes fármacos para tratamento da infecção.

Dentro deste contexto, estudos observacionais e clínicos já evidenciaram cientificamente que os riscos do desencadeamento a eventos adversos graves superam os benefícios clínicos hipotéticos, pelo uso desses medicamentos antimaláricos para os tratamentos da COVID-19 (PAUMGARTTEN & OLIVEIRA, 2020; TANNI et al, 2021).

Ivermectina

A ivermectina é um medicamento antiparasitário derivado da avermectina B, inicialmente, destinado para uso veterinário e, em 1987, Merck e colaboradores desenvolveram uma formulação que expandiu a sua utilização para humanos (CANGA et al, 2008). Este fármaco que apresenta amplo espectro de ação é caracterizado quimicamente como lactona macrocíclica semissintética e está relacionado em especial para o tratamento e controle da Oncocercíase (GOLAN et al, 2014). É uma substância segura quando utilizada em sua dose terapêutica, em geral, 200µg/Kg em dose oral única (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012), levando a efeitos colaterais pouco significativos (MOLENTO, 2021).

Um dos mecanismos de ação deste fármaco consiste no bloqueio da transmissão neuromuscular que resulta na paralisia do parasita (GOLAN et al, 2014). Isto ocorre, pois, a ivermectina aumenta a condutância de íons cloreto, promovendo a abertura de canais iônicos de cloro, como observado pela Figura 4 (RANG et al., 2016). Esses canais de cloro controlados por glutamato estão presentes em invertebrados (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012) e possuem afinidade pela ivermectina 100 vezes maior do que os vertebrados. Em humanos, os receptores ácido gama-aminobutírico A (GABA A) estão situados principalmente no sistema nervoso central, no entanto, esse fármaco não possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, quando íntegra, em doses terapêuticas (GOLAN et al, 2014).

Ainda, outro mecanismo de ação, também aceito desse fármaco, é a interferência na transmissão inibitória do GABA, estimulando a liberação do neurotransmissor e aumento da ligação com seus receptores GABA A. Dessa forma, a resposta motora do parasita é inibida por gerar hiperpolarização das células neuromusculares, o que leva a paralisia do organismo e possibilita a sua eliminação (GOLAN et al., 2014).

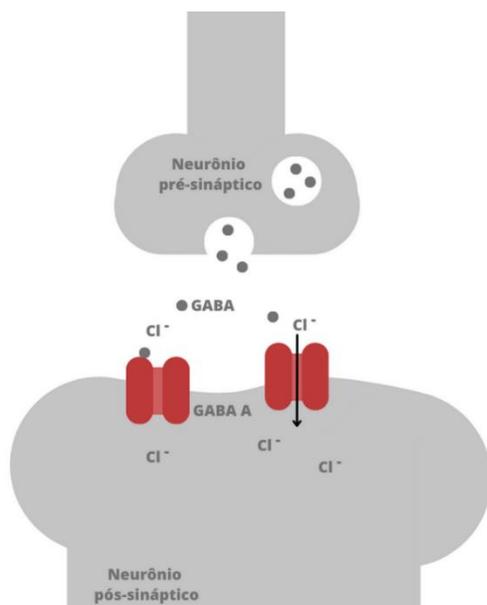


Figura 4. Mecanismo de Ação da Ivermectina (adaptado de Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Visto como droga promissora na prevenção terapêutica da COVID-19, a ivermectina foi identificada como efetiva a partir de dados oriundos de pesquisa com ensaio *in vitro*. Estes dados identificaram uma intensa atividade antiviral pela ação inibitória da replicação do SARS-CoV-2, levando a uma redução de cerca de 5000 vezes nos níveis de RNA desse vírus. Entretanto, a dose para gerar este efeito é 10 vezes maior do que a posologia aprovada para uso seguro da substância, pela administração oral (CALY et al., 2020).

Apesar da ivermectina ser relativamente segura como antiparasitário em doses terapêuticas, se utilizada de forma inadequada ou em doses superiores à preconizada pode desencadear efeitos tóxicos (CALELLO; KAZZI; STOLBACH, 2022). Dentro disto, é importante ressaltar que a resposta *in vitro* nem sempre é reproduzida nos estudos *in vivo* e clínicos, em seres humanos. Muitas vezes a resposta encontrada *in vitro* ou em animais de experimentação gera efeitos bastante diferentes quando o objeto de estudo é o ser humano. Isto pelas limitações da droga ou mesmo do organismo em suportar com segurança as doses elevadas, capazes de estabelecer níveis terapêuticos eficazes (PERSON et al., 2021).

Momekov e Momekova (2020) demonstraram em seu levantamento de literatura que a ivermectina em elevadas doses apresenta capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica, afetando a transmissão gabaérgica, causando depressão do sistema nervoso central e, induzindo à neurotoxicidade. Com o uso irracional deste medicamento, visando o tratamento da COVID-19 as excessivas dosagens se tornam mais comuns, o que possibilita o surgimento de diferentes

efeitos indesejáveis, tais como: vômitos, taquicardia, anormalidades no eletrocardiograma e efeitos no sistema nervoso central, como sonolência e midríase.

Somado a isto, além deste potencial neurotóxico e dependendo da dose, a ivermectina pode desencadear hepatotoxicidade severa, capaz de induzir à necrose hepática. Como descrito anteriormente, esses efeitos podem ser intensificados pela associação deste antiparasitário a outros medicamentos, principalmente, àqueles encontrados no “kit-covid” (ANDRADE; MORENO; LOPES-ORTIZ, 2021).

Apesar dos ensaios clínicos não comprovarem a eficácia da ivermectina na prevenção da COVID-19, o uso deste medicamento em humanos teve um aumento de cerca de 24 vezes nos Estados Unidos na pandemia. Estas constatações foram observadas pelo estudo realizado por Temple, Hoang, Hendrickson (2021) que acompanharam as ligações recebidas no centro de aconselhamento telefônico em Oregon Poison Center, nos Estados Unidos da América (EUA), no mês de agosto de 2021. Neste estudo foi identificado o registro de 21 ligações de pacientes que utilizaram a ivermectina para prevenção ou tratamento da COVID-19 relatando apresentar efeitos adversos, incluindo hospitalizações pelo uso do medicamento; sendo que dentre os 6 pacientes hospitalizados, 67% (sessenta e sete) necessitaram de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (Gráficos 1A e 1B).

A utilização desordenada de medicamentos é um grave problema de saúde pública. Um estudo realizado por Oliveira-Filho e colaboradores, em 2021, relatou que no Brasil o aumento do consumo de ivermectina e seu uso repetido está relacionado a surtos de escabiose humana devido à resistência a esse medicamento pelo *Sarcoptes scabiei*, além disso, aumento de relato de casos de afecções cutâneas durante a pandemia foram registrados, quando comparado ao período anterior à pandemia de COVID-19.

Nitazoxanida

A nitazoxanida é um agente antiparasitário de amplo espectro e possui como metabólito ativo a tizoxanida e, no Brasil, esse medicamento é comercializado sob o nome comercial Annita® (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; BRAGA et al., 2016).

Esse fármaco inibe a Piruvato-ferredoxina oxidoredutase (PFOR), enzima encontrada em bactérias anaeróbias e protozoários que converte o piruvato em Acetil-CoA, como demonstrado pela Figura 5 (GOLAN et al., 2014).

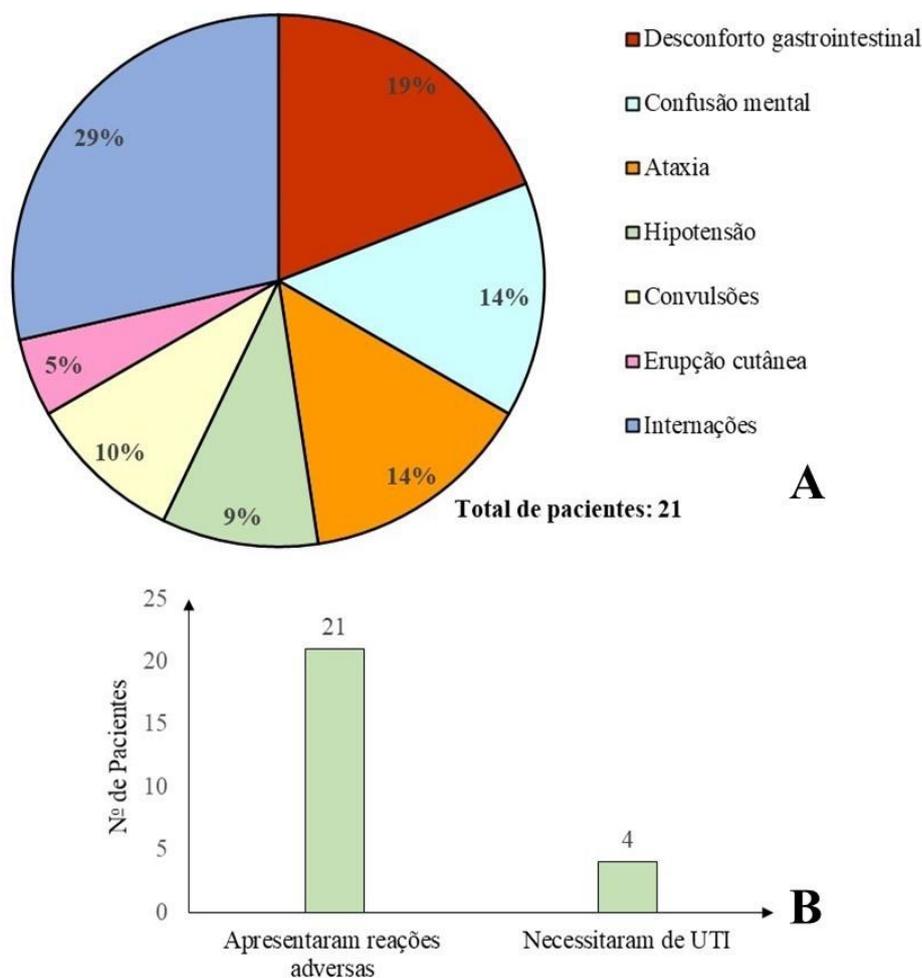


Gráfico 1: **A**- Efeitos indesejáveis ocasionados pelo uso da ivermectina em pacientes atendidos pelo sistema de atendimento telefônico pela Oregon Poison Center, EUA, em agosto de 2021 e, **B**- Comparação do quantitativo do total de pacientes que apresentaram reações adversas com os que necessitaram de cuidados em Unidade de Terapia intensiva (UTI) (TEMPLE; HOANG; HENDRICKSON, 2021).

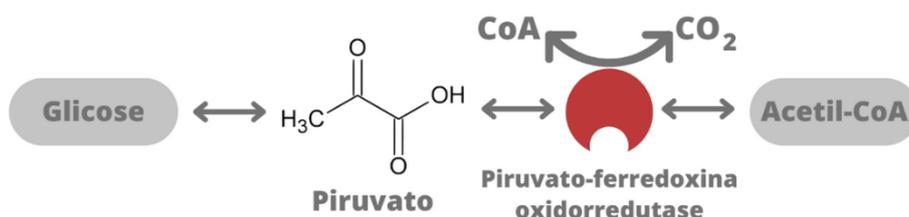


Figura 5. Mecanismo da Nitazoxanida (adaptado de Lima, 2019).

Além de sua ação antiparasitária, a nitazoxanida possui ação antiviral e foi sugerida como possibilidade terapêutica para combate à COVID-19. Entretanto, embora os estudos *in vitro* demonstraram capacidade de impedir a replicação do SARS-CoV-2, os estudos *in vivo* não apresentaram eficácia do medicamento no combate às infecções pelo coronavírus (MORETI et al., 2021).

Perfil de venda de antiparasitários no Brasil no ano de 2019 e 2020

Uma análise realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), em 2021b, mostrou o aumento expressivo, no ano de 2020, da venda de medicamentos dos antiparasitários, quando comparado ao ano anterior à pandemia de COVID-19. Isso pode ser observado nos Gráficos 2A e 2B que demonstram a comparação, respectivamente, do número de comprimidos vendidos de hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida nos anos de 2019 e 2020 e, do percentual de crescimento das vendas destes medicamentos, em 2020.

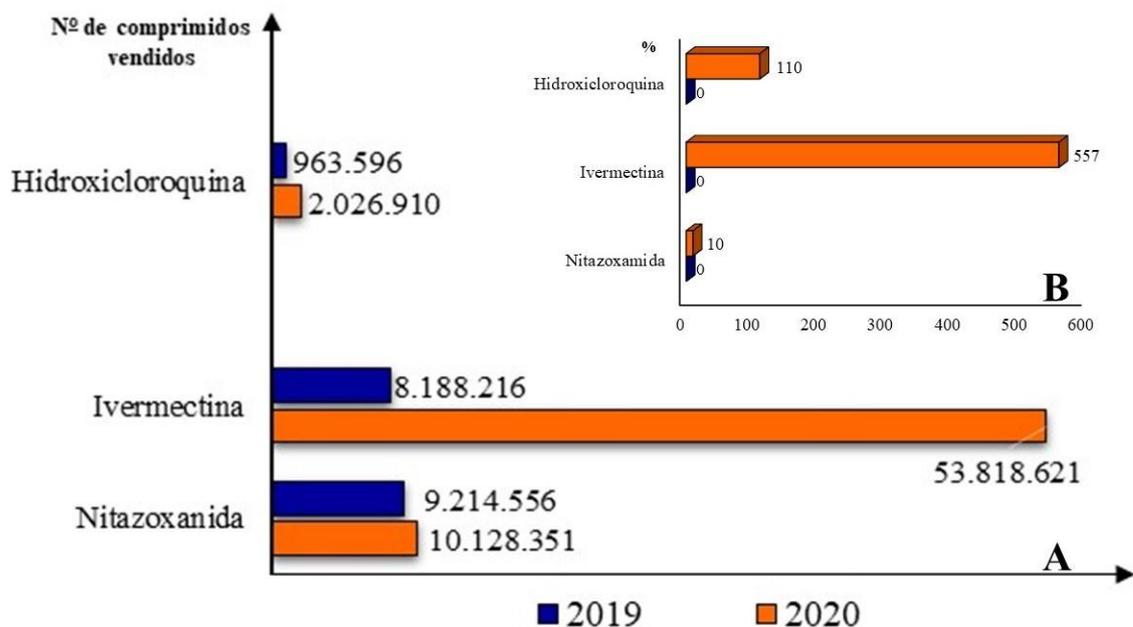


Gráfico 2: A - Comparação do perfil de venda no Brasil de hidroxicloroquina, ivermectina e Nitazoxanida nos anos de 2019 e 2020 e **B** - Percentual de crescimento de vendas destes antiparasitários em 2020 (CFF, 2021b).

Ao analisar o perfil de venda de comprimidos no Brasil desses antiparasitários, em 2019 (período pré-pandêmico) e em 2020 (durante a pandemia), foi verificado um aumento

expressivo no número de vendas destes medicamentos, como observados nos Gráfico 2A 2B. Dentre os fármacos mais vendido, a ivermectina obteve o maior crescimento nas vendas que foram 6,6 vezes (557%) maiores, quando comparado ao ano anterior à pandemia; seguido pela hidroxycloquina que superou o dobro de venda de comprimidos (110%) e por fim a nitazoxanida que teve um aumento de 10% das vendas em 2020, em relação ao ano de 2019 (CFF, 2021b).

Estes dados geram uma grande preocupação frente aos riscos presentes pelo aumento das vendas destes medicamentos, os quais são e foram vendidos livremente nos estabelecimentos farmacêuticos ou distribuídos pelo sistema de saúde público, possibilitando acesso fácil e pouco limitado a qualquer indivíduo. No Brasil, o cenário pandêmico e a vulnerabilidade da população permitiram uma rápida e ostensiva difusão de notícias relacionadas ao uso destes fármacos, pelos meios de comunicação e mídias sociais, como possibilidade terapêutica ou profilaxia contra a COVID-19. Entretanto, muitos destes dados sem nenhum caráter científico, sendo perigosas Fake News, consistiram apenas por pseudoinformações que estimularam um exacerbado consumo dos referidos medicamentos, em todo território Nacional (NETO et al., 2020).

Tais informações levaram ao uso irracional dos antiparasitários, objeto do presente estudo, por milhares de brasileiros, incentivando a população ao seu uso isolado ou combinado dentro do “kit-covid”. Esta situação grave dada pelo padrão de consumo exagerado, com frequente casos de automedicação (MELO et al., 2021a), é intensificada pelo crescente número de prescrições médicas realizadas inadequadamente pela prescrição off label.

A associação destes fatores: a automedicação e a prescrição “fora da bula” tornam-se bastante preocupantes, pois não fazem previsão quanto às possíveis interações medicamentosas envolvidas com as combinações dos fármacos. Ainda, desconsidera a ausência de evidências científicas nos estudos clínicos que demonstram a eficácia e a segurança pela utilização de hidroxycloquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, para o tratamento e a prevenção da COVID-19.

Dentro deste contexto, ao contrário de benefícios, o uso destes antiparasitários na COVID-19 pode ser bastante arriscado aos pacientes. A exemplo da análise realizada por Bastos e colaboradores (2020) sobre o perfil toxicológico de fármacos utilizados para o tratamento da doença (dentre eles a hidroxycloquina, cloroquina, nitazoxanida e ivermectina) que destacou aspectos relacionados ao risco cardíaco, mais evidenciado na hidroxycloquina, cloroquina e nitazoxanida. Neste estudo, a ivermectina se mostrou ambígua em relação ao efeito

cardiotóxico.

Dessa forma, considerando a utilização desses medicamentos antes e durante as infecções pelo coronavírus, o perfil clínico do paciente relacionado à função cardíaca deve ser considerado, primeiro porque cardiopatias podem ser agravadas pelo uso destes medicamentos e segundo, pois, alterações cardíacas são encontradas como consequência da doença, elevando ainda mais o potencial de risco toxicológico frente as terapêuticas ineficazes e incompatíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta de novos medicamentos continua sendo um grande desafio para a humanidade. O caminho entre descobrir um novo fármaco até o seu uso é longo e, isto só ocorre pela realização de inúmeras análises, com rigoroso controle ético e científico e, somente após a comprovação da sua segurança e eficácia para determinada doença é obtida a sua autorização. Um fármaco que foi considerado eficiente para um determinado tipo de tratamento, não apresenta efeito em outro, a não ser isto tenha sido comprovado em estudos anteriores. Novas drogas já estão sendo estudadas, com destinação aos tratamentos da COVID-19.

A estratégia de utilizar medicamentos como a cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida, drogas seguras e eficientes para as suas destinações terapêuticas, foi muito importante e, inicialmente, bastante promissora dentro da busca urgente por fármacos para tratamentos e profilaxia de uma doença recém-descoberta causada por um vírus novo. Entretanto, a literatura científica disponível sobre a efetividade e a toxicidade dos antiparasitários estudados neste trabalho não evidencia consistência científica para possibilitar o uso seguro destes antiparasitários para a COVID-19.

A pandemia do SARS-CoV-2 evidenciou um grave problema na saúde pública brasileira, com foco no uso incorreto de medicamentos. Este fato, foi amplamente incentivado pelo vasto número de informações inverídicas para o uso de fármacos sem comprovada eficácia terapêutica e, com importante e elevado potencial toxicológico, em doses não terapêuticas; o que gerou uma falsa sensação de proteção na população, pela ilusão da existência de tratamento medicamentoso capaz de reduzir as chances de contaminação e de desenvolvimento da doença.

Isto merece preocupação, já que esta busca para solucionar a problemática ligada ao combate de um vírus letal levou ao elevado consumo destes medicamentos. Este fato foi

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

identificado em 2020, muito provavelmente causado pela demasiada prática de automedicação e de prescrição off label realizada de forma equivocada. Isto colocou o usuário em risco do desenvolvimento de quadros de intoxicação ou mesmo de agravamento da fisiopatologia da infecção pelo coronavírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE EA, MORENO VG, LOPES-ORTIZ MA. Perfil de uso de medicamentos e automedicação, em uma população universitária, frente a pandemia da Covid-19. *Braz J of Dev* 7(7): 73772-73784, 2021.
2. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_grou. Acesso em 14 de março de 2022.
3. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em 17 de janeiro de 2022.
4. BASTOS KZC, CORTÊZ AHS, CORTÊZ THC, PINTO IS, SOUSA JA. Análise in sílico do perfil farmacocinético e toxicológico de fármacos em pesquisa para o tratamento da COVID-19. *Res Soc Dev* 9(11): 1-18, 2020.
5. BELAYNEH A. Off-Label Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment in Africa Against WHO Recommendation. *Res Rep Trop Med* 2020(11): 61-72, 2020.
6. BRAGADAO, TAVARESHST, BARROSFHS, FRAGA EGS. Atividade antimicrobiana da Nitazoxanida: revisão de literatura. *EEDIC* 3(1), 2016.
7. BRUNTON LL, CHABNER BA, KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 12.ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012, 2112p.
8. CANGA GA, PRIETO AMS, LIÉBANA MJD, MARTÍNES NF, VEJA MS, VIEITEZ JGG. The Pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - a mini review. *The AAPS Journal* 10(1): 42-46, 2008.
9. CALELLO DP, KAZZI Z, STOLBACH A. American College of Medical Toxicology

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

(ACMT) Cautions Against Off-Label Prescribing of Ivermectin for the Prevention or Treatment of COVID-19. *Med Toxicol* 18: 69-70, 2022.

10. CALY L, DRUCE JD, CATTON MG, JANS DA, WAGSTAFF KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 178:1-4, 2020.

11. CAVALHEIRO AH, UNGARI AQ. Análise da automedicação no cenário da COVID-19: uma revisão sistemática rápida. *Rev Qualidade HC* 1: 21-28, 2020.

12. CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Busca de fórmulas milagrosas contra a Covid-19 continua impulsionando vendas de medicamentos. 2021(a). Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6198>. Acesso em 01 de outubro de 2021.

13. CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara. 2021(b). Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>. Acesso em 26 de janeiro de 2021.

14. COSTA IBSS, BITTAR CSSIR, FILHO AEA, SANTOS KAQ, MACHADO TIV, ANDRADE FTA, GONZÁLEZ TB, ARÉVALO ANG, ALMEIDA JP, BACAL F, OLIVEIRA GMM, LACERDA MVG, BARBERATO SH, CHAGAS ACP, ROCHITTE CE, RAMIRIS JAF, FILHO RK, HAJJAR LA. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol* 114(5): 805-816, 2020.

15. DONG M, ZHANG J, MA X, TAN J, CHEN L, LIU S, LIU S, XIN Y, ZHUANG L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacoth* 131: 1-13, 2020.

16. FIGUEIREDO BQ, CANCELA BR, RODRIGUES AEL, FALCÃO ALS, PRADO DMM, ROCHA D, LIMA ICM, SEGUNDO RJS. Analysis of possible intoxications resulting from the indiscriminate use of ivermectin and hydroxychloroquine during the COVID-19 pandemic. *Res Soc Dev* 11(3): 1-7, 2022.

17. GAUTRET P, LAGIER J-C, PAROLA P, HOANG VT, MEDDEB L, MAILHE M, DOUDIER B, COURJON J, GIORDANENGO V, VIEIRA VE, DUPONT HT, HONORÉ S, COLSON P, CHABRIÈRE E, SCOLA B, ROLAIN J-M, BROUQUI P, RAOULT D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56(1): 1-6, 2020.

18. GOLAN DE, TASHJIAR-JR AH, ARMSTRONG EJ, ARMSTRONG AW. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia, 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, 972p.

19. GRAM KRS, NEVES CSM, LOREDO CHU, KRITSTI A, GONÇALVES JCS. Alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no uso de rifampicina, chás e sucos de frutas. *Pulmão RJ* 12(1): 36-46, 2003.
20. GRISOTTI M. Governança em saúde global no contexto das doenças infecciosas emergentes. *Rev Ciênc Soc* 16(3): 377-398, 2016.
21. GUO YR, CAO QD, HONG ZS, TAN YY, CHEN SD, JIN HJ, TAN KS, WANG DY, YAN Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7(1): 1-10, 2020.
22. IMOTO AM, GOTTEMS LBD, BRANCO HPC, SANTANA LA, MONTEIRO, OLR, FERNANDES SES, AMORIM FF. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. *Com Cien Saúde* 1: 17-31, 2020.
23. KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia Básica e Clínica, 13.ed., AMGH: 2017, 1216p.
24. LIMA, VM. Interação molecular da nitazoxanida por meio de uma abordagem proteômica. Monografia (Bacharel em Farmácia), Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019, 40p.
25. LIU J, CAO R, XU M, WANG X, ZHANG H, HU H, LI Y, HU Z, ZHONG W, WANG M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6(16): 1-4, 2020.
26. MALLHI TH, AHMAD A, BUTT MH, MISBAH S, KHAN YH, ALOTAIBI NH. Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19: Practice Implications for Healthcare Professionals. *J Coll Physicians Surg Pak* 30(10): 124-128, 2020.
27. MATTOS AF. Cloroquina e Hidroxicloroquina: Seus Efeitos no Tratamento da COVID-19. *Ensaio e Ciência* 25(4): 468-472, 2021.
28. MELO JRR, DUARTE EC, MORAES MV, FLECK K, ARRAIS PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 37(4): e00053221, 2021(a).
29. MELO JRR, DUARTE EC, MORAES MV, FLECK K, SILVA ASN, ARRAIS PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública* 37(1): e00245820, 2021(b).
30. MENEZES CR, SANCHES C, CHEQUER FMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

sabemos até o momento? *J Health Biol Sci* 8(1): 1-9, 2020.

31. MERCURO NJ, YEN CF, SHIM DJ, MAHER TR, MCCOY CM, ZIMETBAUM PJ, GOLD HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5(9): 1036-1041, 2020.

32. MOLENTO MB. Ivermectin against COVID-19: The unprecedented consequences in Latin America. *One Health* 13:100250, 2021.

33. MOMEKOV G, MOMEKOVA D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnol Biotechnol Equip* 34(1): 469-474, 2020.

34. MORETI GV, LIMA MSP, ARAÚJO MTS, MOURA AL, BECKER C, ESTRELA HFG. Nitaxozanida: uma breve revisão inserida no contexto do COVID-19. *Braz. J. Health Rev* 4(2): 5952-5960, 2021.

35. NETO M, GOMES TO, PORTO FR, RAFAEL RMR, FONSECA MHS, NASCIMENTO J. Fake news no cenário da pandemia de Covid-19. *Cogitare enferm* 25: e72627, 2020.

36. NEVES DP, MELO AL, LINARDI PM, VITOR RWA. Parasitologia Humana, 11.ed. São Paulo: Atheneu, 2012, 494p.

37. NOBRE PFS. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciênc saúde coletiva* 18(3): 847-854, 2013.

38. OLIVEIRA-FILHO AD, BEZERRA LTCN, ALVES NS, NEVES SJF. Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. *Res Soc and Dev* 10(10): 1-8, 2021.

39. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa sobre COVID-19. 2020(a). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em 18 de julho de 2021.

40. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Histórico da pandemia de COVID-19. 2020(b). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em 17 de julho de 2021.

41. PASTRIAN-SOTO G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat* 14(3), 2020.

42. PAUMGARTTEN FJR, OLIVEIRA ACAX. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Cien Saúde Colet* 25(9): 3413-3419, 2020.

43. PERSON OC, PUGA MES, AMARAL JLG, ATALLA NA. Intervention with ivermectin for of COVID-19: synopsis of evidence. *Scielo Preprints*, 2021 <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1871>.
44. PROAD-SUS. PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Associação hidroxiclороquina /cloroquina e azitromicina para covid-19. Revisão sistemática rápida, São Paulo, 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097790/rs_rapida_azitro_hcq_cq_covid_19.pdf. Acesso em 12 de março de 2022.
45. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. Farmacologia, 7.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 808p.
46. SANTOS CMC, PIMENTA CAM, NOBRE MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am* 15(3): 508-511, 2007.
47. SILVA JB, REGO MS, SANTOS LRB, MUELLER A. Potential drug-drug interactions related with repurposed drugs for COVID-19. *Scientific Electronic Archives* 14(11): 41-64, 2021.
48. SILVA MEH, ABREU CRC. Medicamentos off label. *Rev JRG de Estudos Acadêmicos* 4(8), 300-308, 2021.
49. TANNI SE, BACHA HA, NAIME A, BERNARDO WM. Uso de hidroxiclороquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Pneumol* 47(5): 1-11, 2021.
50. TEMPLE C, HOANG R, HENDRICKSON R G. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of COVID-19. *New Engl J Med* 385(23): 2197-2198, 2021.
51. WHO. WORLDHEALTH ORGANIZATION. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist. 1998. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 31 de janeiro de 2022.
52. ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B., SONG J, ZHAO X, HUANG B., SHI W, LU R, NIU P, ZHAN F, MA X, WANG D, XU W, WU G, GAO GF, PHIL D, TAN W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8): 727-733, 2020.

Toxicologia *in silico* como possibilidade para análise de impacto toxicológico

In silico toxicology as a possibility for toxicological impact analysis

Jorge da Cruz Moschem¹, Paola Rocha Gonçalves²

¹Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Departamento de Bioquímica, São Paulo, São Paulo, Brasil

²Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Jorge da Cruz Moschem

Universidade de São Paulo

Instituto de Química, Departamento de Bioquímica

Avenida Prof. Lineu Prestes, 748, Butantã, CEP 05508-000

São Paulo, São Paulo, Brasil

Tel: +55 11 3815-3257

Email: jorge.moschem@usp.br

Submetido em 09/07/2022

Aceito em 12/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.38633>

RESUMO

Desde a antiguidade são encontrados relatos de pesquisas pela exposição a animais ou plantas como modelo para estudos toxicológicos. Para minimizar o uso de animais, uma alternativa são os ensaios *in vitro* e as estratégias metodológicas baseadas em métodos *in silico* que buscam compreender os mecanismos relacionados à interação entre constituintes bioquímicos e xenobióticos, pelo uso do ambiente computacional. Neste contexto, esta revisão objetivou realizar um levantamento bibliográfico sobre programas e bases de dados de possível aplicação em toxicologia *in silico*, direcionada à aplicação investigação toxicológica de compostos químicos em contexto biológico. Assim, foi consultada literatura científica sem recorte temporal ou linguístico, a partir das palavras-chave: “Toxicologia *in silico*”; “Softwares utilizados em toxicologia”; “Metodologias *in silico*”; “Modelos computacionais empregados na toxicologia”. Para a composição textual deste artigo foram descritas características dos softwares: Quantum espresso, SMARTcyp e MetaPrint2D-React, Chemicalize, OSIRIS Property Explorer, SwissADME, PASS online, PreADMET, Molinspiration Cheminformatics, VEGA ZZ e dos bancos de dados e informações toxicológicas virtuais: AdmetSAR, Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR), Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), Rede de dados de toxicologia (TOXNET). Estes pacotes computacionais apresentam como vantagens reduzido custo e uso de animais na pesquisa e maior replicabilidade experimental. Por fim, baseado no respeito a todas as normas e padrões éticos já estabelecidos, a toxicologia *in silico* pode configurar como uma importante ferramenta para a sociedade científica atual, possibilitando estudos para avaliação de impacto toxicológico de compostos químicos que podem interferir direta ou indiretamente na saúde humana e ambiental.

Palavras-chave: Avaliação da Toxicidade. Simulação Computacional. Softwares. Banco de Dados.

ASBTRACT

Since antiquity, reports of research on exposure to animals or plants have been found as a model for toxicological studies. To minimize the use of animals an alternative is *in vitro* assays and methodological strategies based on *in silico* methods that seek to understand the mechanisms related to the interaction between biochemical and xenobiotic constituents, through the use of the computational environment. In this context, this review aimed to carry out a bibliographic survey on programs and databases of possible application in toxicology *in silico*, directed to the application of toxicological investigation of chemical compounds in a biological context. Thus, scientific literature was consulted without temporal or linguistic cut, from the key words: “Toxicology *in silico*”; “Software used in toxicology”; “*In silico* methodologies”; “Computer models used in toxicology”. For the textual composition of this article, characteristics of the software were described: Quantum espresso, SMARTcyp and MetaPrint2D-React, Chemicalize, OSIRIS Property Explorer, SwissADME, PASS online, PreADMET, Molinspiration Cheminformatics, VEGA ZZ and from the databases and virtual toxicological information: AdmetSAR, Agency for the Registry of Diseases and Toxic Substances (ATSDR), National Toxicopharmacological Information System (SINITOX), Toxicology Data Network (TOXNET). These computational packages have the following advantages: reduced cost and use of animals in research and greater experimental replicability. Finally, based on respect for all ethical norms and standards already established, toxicology *in silico* can be an important tool for the current scientific society, enabling studies to assess the toxicological impact of chemical compounds that can directly or indirectly interfere with health human and environmental.

Keywords: Toxicity Assessment. Computer Simulation. Software. Database.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

INTRODUÇÃO

Com os processos de globalização cada vez mais evidentes, o mundo vem sofrendo diversas transformações promovidas pela espécie humana em seu espaço físico (BAUMAN, 1999). Porém, nem todos os processos relacionados a tais mudanças são totalmente benéficos e diferentes práticas inadequadas podem trazer desequilíbrios e sérios impactos à saúde humana e ambiental (MOREIRA et al., 1996).

Ao longo das últimas décadas o número crescente de notícias de acidentes envolvendo contaminantes químicos são acompanhados pelo crescimento da industrialização e da exploração de recursos naturais e os produtos e/ou substâncias produzidas ou resultantes da exploração do meio ambiente podem apresentar um elevado potencial de risco ao ecossistema. Muitos destes produtos, tais como medicamentos, baterias e pilhas são constituídos por uma gama de substâncias comuns no cotidiano e nem mesmo o consumidor conhece os perigos existentes por trás das suas propriedades químicas, podendo camuflar uma importante toxicidade, quando manipulados e ou descartados de forma errônea (MOURA et al., 2011).

Na toxicologia as substâncias presentes nestes produtos são conhecidas como xenobióticos, as quais são moléculas incomuns aos tecidos vivos, que podem gerar diversos danos ao ambiente celular, desde a desnaturação proteica até genotoxicidade e carcinogênese e têm entrada no organismo vivo animal por meio da ingestão, inalação ou contato pela pele e mucosas (ACOSTA & ACOSTA, 2019).

Os efeitos sobre o meio celular dependem de fatores, como a dose, a forma de contaminação, as características físicas e químicas das substâncias envolvidas (grupos funcionais orgânicos, polaridade, eletroafinidade), dentre outras. Os xenobióticos, em geral, têm grande facilidade de interação com constituintes bioquímicos presentes nos organismos vivos, sejam eles proteínas como a hemoglobina, a albumina sérica e os citocromos ou lipídeos, o que permite interagir com o tecido adiposo. Estes compostos podem afetar órgãos como fígado, rins e cérebro e alguns afetam tecidos mineralizados, como dentes e ossos (BAIRD, 2002; MUNIZ & OLIVEIRA-FILHO, 2006).

Um grupo de contaminantes ambientais mais comuns, presente em um grande número de registros de acidentes, é o de metais pesados, dentre eles o cobre, ferro, zinco, mercúrio, chumbo, alumínio e cádmio que são encontrados naturalmente no ambiente, em pequenos teores. Entretanto, seus níveis no ambiente podem ser bastante alterados pelo despejo inadequado de rejeitos de mineração, descarte errôneo de lixo eletrônico, garimpos ilegais e

devido a várias outras situações, desencadeando inúmeros efeitos tóxicos (BOSLE; MINGHETTI; SOMENSI, 2015; RODRIGUES et al., 2017).

Isto decorre do fato de que em contato com organismos vivos, os metais pesados causam diversas alterações dentro do ambiente celular, como por exemplo inibição enzimática e da síntese proteica, danos ao ciclo redox, alterações nas membranas e material genético. Ainda, seus efeitos podem ser potencializados pela sua capacidade de sofrer bioacumulação, o que possibilita a sua deposição em vários tecidos de animais e transferência ao longo da cadeia alimentar (MOSCHEM & GONÇALVES, 2020). No ambiente, muitos destes elementos são causadores de severa contaminação em rios, solos, lençóis freáticos e ecossistemas costeiros, como foi observado pelos eventos de Mariana e Brumadinho, ambos em Minas Gerais. (CARVALHO et al., 2017; MIRANDA et al., 2017).

Outro grupo de compostos químicos que merece destaque por apresentar elevado potencial toxicológico é o de medicamentos, pela sua capacidade de atuarem como intoxicante quando utilizados de forma inapropriada ou pelo seu descarte incorreto no ambiente (CARVALHO et al, 2009). Os medicamentos têm propriedades medicinais, mas em algumas ocasiões, como no uso além do prescrito, em dosagens muito elevadas, ou por interações com compostos químicos diversos, podem ocasionar quadros de intoxicação, desenvolvimento de lesão hepática e renal, e várias outras disfunções no funcionamento celular (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006; ACEVEDO-BARRIOS; SEVERICHE-SIERRA; MORALES, 2017; GOMES & FERREIRA, 2021).

Além dos metais e dos medicamentos, nas últimas décadas um grupo de agentes químicos tóxicos que são utilizados no controle de pragas e ervas-daninhas, os agrotóxicos, vêm ganhando um destaque perigoso. Ao longo dos últimos anos, o uso de defensivos agrícolas cresceu consideravelmente, tanto em aplicação por área quanto no número de lavouras aplicadas, movimentando um grande mercado em países como o Brasil (VALADARES; ALVES; GALIZA, 2017). Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) (2021) o Brasil registrou entre os anos de 2000 e 2010 cerca de 60.000 casos de intoxicações provocados por agrotóxicos, decorrentes de causas diversas que ocasionaram efeitos variados nos indivíduos afetados, incluindo a morte.

Ainda, é cada vez mais frequente a incidência de notificações de contaminação em alimentos por resíduos de agrotóxicos encontrados no ambiente ou presentes diretamente nas frutas, verduras e até em alguns produtos industrializados (JARDIM & ANDRADE, 2009; ISMAEL et al., 2015). Segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

foram encontrados aproximadamente 120 tipos de resíduos de agrotóxicos em alimentos produzidos e consumidos rotineiramente pelos brasileiros e alguns desses resíduos pertencem a produtos químicos não registrados no país, mostrando ilegalidade na sua utilização e incentivo ao uso indiscriminado de pesticidas (RIGOTTO; VASCONCELOS; ROCHA, 2014; ANVISA, 2020).

Desde a antiguidade são encontrados relatos de investigações científicas pela exposição a animais ou plantas como modelo para estudos toxicológicos, visando avaliar a interação de um dado agente químico em um sistema biológico vivo (MENDES & SOUZA, 2017). Entretanto, o uso de experimentação animal tem enfrentado diversas polêmicas relacionadas a questões éticas, o que tem pressionado e incentivado pesquisadores a inovarem com metodologias que evitem ou minimizem o uso desta prática (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONI, 2004; FERREIRA; ROCHMAN; BARBOSA, 2005; MELO et al., 2019; RÊGO et al., 2019).

Para minimizar o uso de cobaias vivas, uma alternativa metodológica é a experimentação *in vitro*, como por exemplo aplicação de substância ou formulação em estudo diretamente a uma cultura de células (NETO et al., 2020). Neste tipo de testagem, a resposta atingida pode ser bem próxima ao observado em experimentos *in vivo*, porém na maioria das vezes não abrangem todas as variáveis encontradas nos modelos mais complexos. Apesar disso, a aplicação destes métodos tem tido um bom crescimento nas últimas décadas, em várias áreas, não restringindo à toxicológica (SATO et al., 2007; YAMAGATA et al., 2014).

Dentro deste contexto, buscando compreender os mecanismos relacionados à interação entre constituintes bioquímicos e possíveis contaminantes ambientais, a toxicologia vem desenvolvendo técnicas cada vez mais precisas e avançadas, utilizando testes e simulações em ambiente computacional. Tais métodos auxiliam na elucidação de mecanismos de ação de xenobióticos sobre a fisiologia e a maquinaria bioquímica da fauna e da flora e seus impactos em curto e longo prazo, sem o uso de experimentação direta em células ou em organismos vivos (BARBOSA, 2005; RODRIGUES et al., 2020).

Esta evolução científica apresenta metodologias em *softwares* específicos de computadores que unem diferentes áreas do conhecimento científico, desde a química à física, pela utilização de uma série de algoritmos e propriedades físico-químicas para simular as interações entre o composto químico em estudo com biomoléculas de interesse, como se o mesmo estivesse inserido em um meio biológico.

Os modelos *in silico*, assim como são chamados, são muito utilizados nas análises

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

dentro do estudo de fármacos, em testes de novos medicamentos em que são avaliadas a sua eficácia e, também, o seu potencial toxicológico. Dentro destas avaliações, parâmetros importantes podem ser obtidos pelas informações geradas nos programas, tais como as interações com outras moléculas, solubilidade, excreção, taxa de metabolização, risco toxicológico, dentre outras (WATERBEEMD & GIFFORD, 2003; MENDES & SOUZA, 2017).

Neste contexto, identificando o potencial promissor voltado para a análise e investigação toxicológica de compostos químicos, dentro de um contexto biológico, e considerando a sua ação no homem ou no ambiente exposto, esta revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre programas e bases de dados de possível aplicação em toxicologia *in silico*. Com isto, e considerando uma visão geral sobre o assunto, a divulgação das metodologias alternativas e complementares para estudos em diversas áreas da saúde e biológicas reforça a sua relevância para a sociedade científica atual.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata de uma revisão narrativa sobre alguns dos principais *softwares* e bancos de dados gratuitamente disponíveis na *internet* que apresentam potencial para serem utilizados como metodologia para testagem *in silico* na avaliação de possível impacto toxicológico de compostos químicos, pela avaliação da interação do xenobiótico com moléculas importantes em organismos vivos, ou mesmo, pela simulação do seu comportamento em um meio biológico.

Assim, foi realizado um levantamento de dados bibliográficos nas principais fontes de pesquisa de literatura científica, *LILACS*, *SciELO*, *PUBMED* e *Google Acadêmico*. Para a confecção do texto foram considerados pertinentes artigos científicos que evidenciam o uso de métodos em programas computacionais, como alternativa para minimizar o uso de animais em testes toxicológicos e, que ressaltam a relevância científica das metodologias *in silico*.

A literatura utilizada para a escrita dessa revisão foi obtida através de trabalhos científicos, livros, *websites*, sem recorte temporal ou linguístico, a partir da busca com as palavras-chave: “Toxicologia *in silico*”; “*Softwares* utilizados em toxicologia”; “Metodologias *in silico*”; e “Modelos computacionais empregados na toxicologia”. Para a composição textual deste artigo, trabalhos científicos que não apresentaram uma descrição metodológica do uso e das funcionalidades dos programas foram excluídos. Por fim, para a elaboração e argumentação

do presente estudo foram utilizados 59 artigos científicos, 3 *websites*, 2 livros e uma dissertação, além das próprias informações disponibilizadas nas páginas dos programas e dos bancos de dados.

SOFTWARES, FERRAMENTAS ONLINE E BANCOS DE DADOS COM POTENCIAL USO NA TOXICOLOGIA

A toxicologia e o uso de programas computacionais

O uso de animais e plantas como modelos experimentais para estudos toxicológicos é uma prática antiga e embora isto tenha levado a um expressivo desenvolvimento da área, a realização de pesquisas em modelo animal apresenta grande polêmica relacionada a aspectos éticos. Isto pois, pode ocasionar a morte ou deixar sequelas importantes nos organismos testados, obrigando o pesquisador a passar por detalhados e rigorosos questionamentos sobre a continuidade do seu trabalho (RAYMUNDO & GOLDIM, 2009).

Desta forma, impulsionado pelo evidente e acelerado avanço de diversas áreas da ciência, incluindo a toxicologia, a comunidade científica buscou metodologias alternativas visando minimizar o uso e o sofrimento de cobaias vivas utilizadas em experimentação laboratorial. Com isto, sem ser retirada a eficácia e a segurança dos procedimentos e dos dados gerados, linhas metodológicas de pesquisa, como cultivos de células e modelagens moleculares computacionais ganharam frente no cenário científico. Estas últimas apresentam grande praticidade e confiabilidade e têm menor custo para a implementação da investigação, já que não requerem o uso de reagentes e, por isso, foram difundidas por diversos centros de pesquisa (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONI, 2004).

Deste modo, o uso de sistemas e programas computacionais vem crescendo a um ritmo acelerado e diversos segmentos científicos estão optando pela utilização de abordagens *in silico*, como nas áreas da Biologia e da Saúde, promovendo a movimentação do mercado tecnológico para a criação e adaptação de novos softwares e estimulando a diminuição e a otimização do uso de animais experimentais (AMORIM; PESTANA; MENDES, 2017).

O uso de programas específicos de computador possibilita a realização de simulações que avaliam as interações entre moléculas orgânicas, de forma bem similar aos processos observados dentro de sistemas vivos (CARVALHO et al., 2003) e, embora sejam práticos em seu uso, estes métodos são bastante complexos na verificação dos resultados gerados. Isto

porque possibilitam inúmeras e intrincadas investigações, incluindo análise da conformação molecular e suas interações intermoleculares e o dimensionamento da energia de interação entre biomoléculas e a substância alvo em estudo (SANT'ANNA, 2009).

Esta abordagem *in silico* também pode ser uma ferramenta importante na área do ensino, tanto da Química, mostrando aspectos como conformação molecular, padrões de ligações químicas, interações moleculares, como também em áreas como as Ciências Farmacêuticas e Biológicas, pois possibilitam ao estudante uma melhor percepção da relação entre a estrutura e a conformação das moléculas, suas propriedades e níveis de solubilidade com os processos que ocorrem normalmente em sistemas vivos (BRITO, 2010).

Na pesquisa, dependendo do resultado almejado, a metodologia e o programa utilizado podem variar seguindo viés clássicos, os quais envolvem a mecânica e a dinâmica molecular, ou podem seguir por métodos quânticos. Quanto aos programas computacionais para a modelagem, também podem variar, e os mais utilizados para realizar os processos de docking molecular (ancoragem molecular) são DOCK, Gold, FlexX, Autodock, entre outros, os quais geralmente são empregados para analisar e simular a dinâmica entre duas moléculas ou mudanças conformacionais na própria estrutura alvo (GUIDO & ANDRICOPULO, 2008).

As vantagens de se utilizar modelagens computacionais como métodos de estudo alternativo (*in silico*) são configuradas pelo maior rendimento e rapidez, pelos menores custos, já que evitam uso de reagentes e manutenção de animais e aparelhagem de pesquisa, pela ótima reprodutibilidade e otimização, além de reduzirem potencialmente o uso de cobaias vivas na pesquisa. Existem disponíveis no mercado um significativo número de programas que têm capacidade de serem utilizados diretamente ou indiretamente para área de toxicologia *in silico*, fornecendo dados toxicológicos diretos ou simulando o encontro do xenobiótico com uma molécula importante do organismo, por exemplo, indicando uma possível alteração e predizendo uma toxicidade sobre a via afetada (RAUNIO, 2011).

Softwares e ferramentas online potenciais para a toxicologia in silico

Existem diversas bases de dados e programas computacionais que podem ser importantes ferramentas para estudos dentro da toxicologia. Alguns destes softwares são disponibilizados de forma gratuita e acessíveis aos pesquisadores. A escolha do software a ser utilizado é feita por meio do conhecimento prévio sobre as possibilidades e as particularidades que têm cada um deles (LILIENBLUM et al., 2008; YOUNG et al., 2008; RODRIGUES &

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

COSTA, 2021). A seguir, alguns exemplos de programas que podem ser utilizados em simulações dentro de análise toxicológica.

**Quantum espresso*

Com o avanço tecnológico e a busca por novas metodologias outros programas foram criados ou melhorados buscando atender às normas e padrões vigentes pelas instituições de pesquisa, como por exemplo a utilização do Quantum espresso, um software gratuito para o cálculo da estrutura eletrônica e modelagem molecular de materiais em nanoescala, disponível para todos os pesquisadores em seu site oficial (<https://www.quantum-espresso.org>). Este software possibilita diversas finalidades, tais como cálculo de estado fundamental, dinâmica molecular, transporte quântico, dentre outras, demonstrando um grande potencial a ser explorado em pesquisas *in silico* (GIANNOZZI et al., 2009).

O Quantum espresso utiliza técnicas de estrutura eletrônica bem avançadas, permitindo simulações de diversos materiais, escalas e áreas e seu uso pode ser observado em diferentes áreas das ciências, tais como a química e a física, e pode servir de apoio a outros programas, fornecendo informações importantes, como interações de moléculas em meio aquoso (DE PAULA, 2013). Dentre os principais pacotes ou adicionais tem-se o PWscf e CP de cálculos de dinâmica molecular, XSpectra para os cálculos de absorção de raios x, PHonon para cálculos e respostas lineares de propriedades vibracionais (GIANNOZZI et al., 2017).

**SMARTcyp e MetaPrint2D-React*

As plataformas SMARTcyp e MetaPrint2D-React são ferramentas muito utilizadas na farmacologia e podem fornecer dados importantes como uma previsão de metabolismo e os possíveis sítios de metabolização da molécula em estudo. O SMARTcyp é baseado em cálculos da teoria funcional da densidade (DFT), usando a energia de ativação da principal enzima do metabolismo de drogas (Citocromo P450 oxidase) e esta plataforma está disponível em <http://smartcyp.sund.ku.dk/>. Já a plataforma virtual MetaPrint2D-React, disponível em <http://www-metaprint2d.ch.cam.ac.uk/metaprint2d-react>, é utilizada como previsão dos sítios de metabolização da molécula estudada a partir de reações de fase 1 (oxidação e redução) e de fase 2 (conjugação) (AMORIM; PESTANA; MENDES, 2019).

**Chemicalize*

Esta plataforma virtual encontra-se disponível em <https://chemicalize.com/welcome> e é utilizada para cálculos e predições de suas propriedades físico-químicas, como massa molar, contagem de átomos, doadores de ligações de hidrogênio, área de superfície, polaridade, solubilidade, pKa, ponto isoelétrico, as quais fornecem um suporte para melhor compreender dados toxicológicos e particularidades da molécula a ser estudada (GONÇALVES et al., 2018).

**OSIRIS Property Explorer*

Este software, disponível em <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, é uma das principais ferramentas utilizadas para avaliar e gerar algoritmos preditivos quanto ao potencial toxicológico de uma substância, a partir da análise estrutural da molécula, e comparação com outros fragmentos moleculares, cujos dados de toxicidade já são conhecidos e armazenados em um sistema como o “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS). Após a realização dos testes, este software é capaz de informar a probabilidade da molécula ocasionar algum efeito tóxico nos organismos, sejam eles mutagenicidade, carcinogênese, irritabilidade e interrupções ou interferências nos processos de reprodução humana (BRITO, 2010; RODRIGUES & COSTA, 2021).

**SwissADME*

Este software fornece um conjunto de dados físico-químicos como massa molar, número de doadores de ligações de hidrogênio, número de violações da regra de Lipinski, além de fornecer dados como absorção gastrointestinal e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. SwissADME é bastante utilizado pela química farmacêutica e toxicologia e pode ser encontrado em <http://www.swissadme.ch/> (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017).

**PASS online*

Utilizando métodos de relação quantitativa de estrutura-atividade (QSAR) esta ferramenta atua avaliando o potencial biológico de uma molécula orgânica frente ao organismo humano, e analisando possíveis atividades biológicas, sejam elas farmacológicas e/ou toxicológicas. Por meio do PASS online é possível buscar e comparar informações em banco de dados sobre substâncias químicas conhecidas, fornecendo a probabilidade da molécula em estudo de ser ativa ou inativa para uma determinada função ou atividade biológica. Sua utilidade pode extrapolar outros modelos biológicos, além do humano, possibilitando simulações de

toxicidade *in silico* em microrganismos, organismos terrestres e aquáticos, e muitos outros sistemas vivos que podem ser utilizados como indicadores de qualidade ambiental (CHAND, 2011; MALGORZATA & GRIFFITH, 2013). Esta plataforma encontra-se disponível em <http://www.way2drug.com/passonline/>.

**PreADMET*

Esta ferramenta online está disponível no endereço eletrônico <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/e> e é muito utilizada na toxicologia, química orgânica e farmacêutica. Este programa é capaz de predizer as propriedades toxicológicas das moléculas baseadas na sua estrutura e atividade, como a mutagenicidade e a carcinogênese através de uma busca de dados em diversos bancos (BASTOS et al., 2020).

**Molinspiration Cheminformatics*

A ferramenta Molinspiration encontra-se disponível no endereço eletrônico <https://molinspiration.com/> e oferece uma ampla variedade de ferramentas moleculares utilizadas para a geração de tautômeros, fragmentação de moléculas, cálculo de várias propriedades moleculares, designer de drogas, além de fornecer um banco de dados de informações. Esses dados podem ser utilizados para ajudar a compreender as propriedades físico-químicas e toxicocinéticas das moléculas a serem testadas (OLIVEIRAL, 2018).

**VEGA ZZ*

O software VEGA ZZ, disponível no endereço eletrônico https://www.ddl.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:VEGA_ZZ:Main_features, é um programa computacional muito utilizado na química farmacêutica, na bioquímica e em outras áreas voltadas para as ciências da natureza, além de se encontrar fortemente empregado para facilitar os métodos de ensino-aprendizagem dos mais variados conteúdos. Este sistema permite diversos cálculos e resultados de propriedades moleculares da substância alvo, como por exemplo construção e manipulação das estruturas químicas das moléculas, interação molecular, análises da dinâmica e mecânica molecular e similaridade molecular. Seu uso está ligado desde a testagem de novos fármacos, ensino nos cursos de graduação e como ferramenta de apoio para a toxicologia, principalmente na interação de diversas moléculas com proteínas (PEDRETTI; VILLA; VISTOLI, 2002; ANDRADE; TROSSINI; FERREIRA, 2010).

Bases de dados e informações toxicológicas virtuais

Existem diversas bases de dados de informações toxicológicas, estruturas moleculares, e propriedades físico-químicas das moléculas que servem de auxílio e base para as pesquisas na toxicologia e em outras ciências. Algumas delas estão descritas a seguir:

**AdmetSAR*

O AdmetSAR é uma rede de dados gratuitos disponibilizados em <http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar1/>, sendo um enorme banco de dados abertos, relacionadas às características toxicológicas de uma molécula, já publicada, dentro dos parâmetros: absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade (ADMET), concedendo mais de 21.0000 dados referentes a ADMET de mais de 90.000 compostos. Para a obtenção do dado basta apenas utilizar o nome comum ou similaridade de estrutura da molécula (CHENG et al., 2012).

Neste mesmo programa, os dados coletados podem ser utilizados para gerar diversas informações toxicológicas, como potencial mutagênico, carcinogenicidade, toxicidade oral aguda, e têm sido uma ferramenta muito utilizada nos campos da toxicologia e farmacologia geral (SANTANA et al., 2020).

**Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR)*

A Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR) dos Estados Unidos é outra importante fonte de registro de dados toxicológicos de várias substâncias químicas e seus efeitos sobre a população. Nos seus acervos contam com registros sobre pesticidas, metais pesados, fármacos, dentre outros, disponibilizando informações úteis à toxicologia (EL-MASRI, 2002). Pode ser acessado por meio do link <https://www.atsdr.cdc.gov/>.

**Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)*

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) existe desde 1980 com ligação direta à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), reunindo diversos dados e registros de envenenamento por químicos no país. Esse sistema de registros pode fornecer dados de cada região específica do Brasil, tais como a ocorrência de casos para cada agente químico e número de óbitos. Ainda, o SINITOX é muito procurado para acompanhar o número de intoxicação por agrotóxicos em solo brasileiro, permitindo uma noção de uso no território, além

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

de fornecer dados de defensivos agrícolas não liberados para o uso, mas que mesmo assim levam a quadros de acidentes toxicológicos no país (BOCHNER, 2007). O SINITOX pode ser acessado a partir de <https://sinitox.icict.fiocruz.br/>.

**Rede de dados de toxicologia (TOXNET)*

A TOXNET foi criada em 1985 para ampliar e facilitar o acesso às informações toxicológicas, estando entre uma das maiores fontes de dados online disponibilizados de forma gratuita aos pesquisadores. Conta com diversos registros e dados de diversas substâncias, sejam elas medicamentos, produtos utilizados pela indústria, agrotóxicos, e seus dados podem fornecer informações das possíveis interações dos xenobióticos com moléculas importantes do organismo humano (WEXLER, 2001). O TOXNET encontra-se disponível em <https://infocus.nlm.nih.gov/2015/11/04/toxnet-the-nlm-toxicology-databases/>.

Exemplo de simulação utilizando o software OSIRIS PROPERTY EXPLORER

O software OSIRIS Property Explorer é disponibilizado de forma gratuita a todos interessados em seus serviços, apresentando uma interface bem simples de se operar e compreender os resultados obtidos. Como já mencionado, este programa fornece uma série de predições toxicológicas com base em uma busca de dados e informações a respeito da molécula trabalhada, ou pela similaridade de algumas partes de sua estrutura com outras substâncias já estudadas. Seus resultados sobre a toxicidade são expressos em cores, em que as cores significam: VERDE - baixa probabilidade do composto químico ser efetivamente tóxico, AMARELO - indica uma escala moderada de toxicidade e VERMELHA - indica alta predição do mesmo ser tóxico. Todas as predições do programa estão agrupadas na potencialidade da molécula em ocasionar riscos de mutagênese, tumorigênese, irritação e efeitos sobre a reprodução (Figura 1).



Figura 1. Área principal do programa *OSIRIS Property Explorer* mostrando uma simulação realizada com a análise da toxicidade do alumínio.

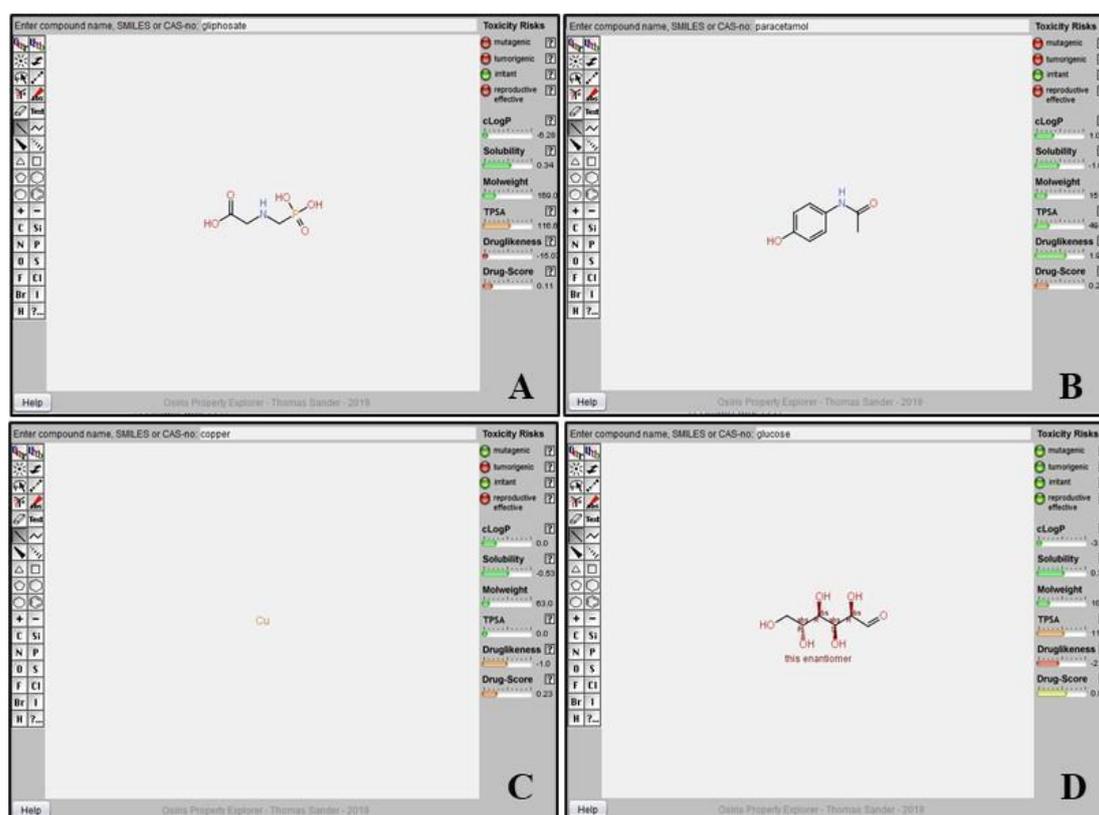
O programa também fornece outros dados físico-químicos importantes sobre o composto, entre eles a solubilidade, onde os valores são estimados aplicando um sistema de incremento baseado no tipo do átomo, o peso molecular, o *Druglikeness*, que é a similaridade dos compostos analisados com outras drogas ou substâncias, calculadas por exemplo pelo peso molecular e descritores topológicos da estrutura de fármacos comerciais, gerando um diagrama com faixa de valores próximos a -13 a 7 e o potencial de ser utilizado como uma droga (*Drug-Score*), através do qual o próprio programa, por meio das análises de toxicidade do composto, peso molecular e outras propriedades, fornece este indicativo na escala de 0 a 1.0. Os resultados, ao se aproximarem do 1.0, indicam boa efetividade como fármaco.

O *Osiris Property Explorer* permite ao usuário desenhar sua própria estrutura ou buscar em bancos de dados estruturas semelhantes. A Tabela 1 e a Figura 2 mostram resultados que podem ser gerados pelo *software* levando em consideração as estruturas das moléculas e o potencial em ocasionar toxicidade. Cabe destacar que muitas das substâncias indicadas já tem o seu potencial toxicológico bem conhecido, cujas informações estão constantes em bases de dados e fontes bibliográficas.

Tabela 1. Testagem de algumas substâncias químicas pelo *OSIRIS Property Explorer*.

Substância	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução	Solubilidade	Druglikeness	Drug-Score
AAC	-	-	-	-	-0,35	0,02	0,74
Cobre	-	+	-	+	-0,53	-1	0,23
Cloroquina	+	-	+	-	-4,06	7,39	0,25
DDT	+	+	+	+	-5,49	1,06	0,04
Ferro	-	+	-	-	-0,53	-1	0,38
Glicose	-	-	-	-	0,33	-2,34	0,54
Glifosato	+	+	-	+	0,34	-15,02	0,11
Paracetamol	+	+	-	+	-1,66	1,93	0,2
Paraquat	+	-	-	-	-1,44	-7,78	0,29
Piretrina	+	+	+	+	-3,41	-8,9	0,05
Potássio	-	-	-	-	-0,53	-1	0,63
Sódio	-	-	-	-	-0,53	-1	0,63

Legenda: (+) indicam um risco moderado ou elevado para cada fator apresentado, predizendo um risco toxicológico à saúde humana; (-) indicam ausência ou baixa probabilidade de ocasionar os riscos apresentados.

**Figura 2.** Exemplos de simulações para avaliação do risco toxicológico em *OSIRIS Property Explorer*. Em A – agrotóxico, B – medicamento, C – metal e D – molécula de baixa toxicidade.

Segundo o programa, os agrotóxicos testados acima podem ocasionar diversas complicações à saúde humana e ambiental, ocasionando desde mutagênese (todos os

agrotóxicos testados), tumorigênese (DDT, Glifosato, Piretrina) e ações irritantes (DDT e Piretrina). Com efeitos adversos na reprodução, os agrotóxicos DDT, Glifosato e Piretrina apresentaram seu *drug-score*, potencial de ser utilizado como fármaco, bem baixo, influenciado por sua elevada toxicidade. Os dados apresentados pelo *Osiris* coincidem com dados literários obtidos em bibliografias como as disponíveis pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2021), e por algumas pesquisas desenvolvidas por Kwiatkowska et al. (2017), Van Bruggen (2018) e Domingues (2004), sugerindo confiabilidade nos resultados gerados pelo *software*.

Quanto aos medicamentos analisados (Cloroquina, Ácido Ascórbico, Paracetamol e Glicose) apenas a cloroquina e o paracetamol apresentaram toxicidade, tendo seu *drug-score* diminuído. Consequentemente, a literatura comparada também fundamenta os valores toxicológicos preditos pelo programa (SHEEN et al., 2002; BASTOS et al., 2020).

Quanto aos metais, o sódio e o potássio desempenham importantes funções biológicas, sendo facilmente encontrados compondo o balanço eletrolítico do corpo, e apresentam uma toxicidade quase nula, exceto em dosagens muito além dos níveis fisiológicos. No entanto, os metais cobre e ferro, apesar de sua importância como cofatores em diversas reações bioquímicas, em doses mais elevadas são acentuadamente tóxicos, especialmente pela capacidade destes metais de transição em induzir a geração de espécies reativas de Oxigênio (EROS), podendo facilmente ocasionar danos ao material genético e outras estruturas celulares, como já notificados por diversas pesquisas (PRÁ et al., 2006; MOSCHEM & GONÇALVES, 2020; MESSIAS et al., 2021).

Esta simulação demonstrou elevada confiabilidade do programa computacional *Osiris* em suas predições toxicológicas, já que se apoia em pesquisas em bases de dados e simulações de diversos fatores levando em consideração as propriedades físico-químicas da molécula analisada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxicologia *in silico* utiliza modelos computacionais por meio de códigos e *softwares* específicos que são desenhados para simular a interação de um composto químico com um meio biológico, com possibilidade de estudos associando muitas variáveis que buscam a aproximação ao máximo da realidade. Nos tempos atuais, diversos programas são capazes de realizar tais tarefas, muitos deles estão disponibilizados na internet livremente, de forma gratuita e com suporte de banco de dados com informações toxicológicas sobre vários compostos ou substâncias químicas já registradas.

Diversos aspectos positivos podem ser levantados a respeito das técnicas *in silico*, como a redução do uso de seres vivos em testes, menor influência da subjetividade do pesquisador na montagem e análise de dados, maior rapidez, alta replicabilidade dos modelos que na maior parte podem ser disponibilizados de forma gratuita e com menores gastos, necessidade reduzida de montagem de grandes experimentos em laboratórios, consumo de reagentes e mão de obra, além dos equipamentos.

Os *softwares* e bases de dados apontados nesta revisão apresentam vantagens que fornecem ao pesquisador um caminho alternativo ao uso da prática laboratoriais ou de experimentação em animais como modelos e possibilitam a realização de trabalhos científicos em momentos de restrição de deslocamento e acesso a laboratórios de pesquisa, como o que aconteceu durante a pandemia do Sars-Cov-2.

Além da pesquisa, estes programas computacionais e bases de dados podem ser utilizados como ferramentas importantes para o ensino em diversas áreas da ciência, como na toxicologia e na farmacologia. Neste contexto, os alunos serão preparados para novos métodos cada vez mais utilizados no mercado de trabalho em diferentes setores, fornecendo informações mais lúdicas a respeito de conformação estrutural de biomoléculas e a interação com os ligantes, propriedades químicas entre outras funcionalidades. Estes métodos com uso de *softwares* podem ser utilizados até mesmo para substituir ou reforçar diversas práticas laboratoriais.

Por fim, os métodos *in silico*, em toxicologia, sejam eles realizados pelos programas aqui apresentados, ou em outros *softwares* disponíveis, podem fornecer uma alternativa eficaz e econômica para a substituição ou complementação às metodologias até então utilizados para as análises toxicológicas. Baseado no respeito a todas as normas e padrões éticos já estabelecidos, a toxicologia *in silico* pode configurar como uma importante ferramenta para a sociedade científica atual, possibilitando estudos para avaliação de impacto toxicológico de compostos químicos que podem interferir direta ou indiretamente na saúde humana e ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACEVEDO-BARRIOS RL, SEVERICHE-SIERRA CA, JAIMES MORALES JDC. Efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente. *RIAA* 8(1): 139 -149, 2017.
2. ACOSTA GB, ACOSTA SB. Xenobióticos. *Cienc. desarro* 6: 27-33, 2019.
3. AMORIM IPS, PESTANA ER, MENDES SJF. Predição do metabolismo ao candidato a fármaco cinamaldeído: uma abordagem *in silico*. *Rev Ceuma Perspectivas* 30(1): 111-120,

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

2017.

4. ANDRADE CH, TROSSINI GHG, FERREIRA EI. Modelagem molecular no ensino da química farmacêutica. *Rev. eletrônica farm* 7(1): 1-23, 2010.
5. ANVISA. Programa de Análise de Resíduos de Alimentos. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
6. BAIRD C. Química Ambiental, 2.ed., Porto Alegre: Bookman, 2002, 622p.
7. BARBOSA EM. A toxicologia na saúde ambiental: a aplicação dos conceitos da toxicocinética. *Cad. saúde colet* 13(4): 869-886, 2005.
8. BASTOS KZC, CORTÊZ AHS, CORTÊZ THC, PINTO IS, SOUSA JA. Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico de fármacos em pesquisa para o tratamento da COVID-19. *Res Soc Dev* 9(11): 1-18, 2020.
9. BAUMANZ. Globalização: as consequências humanas. Rio de Janeiro: Zahar, 1999, 148p.
10. BOCHNER R. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas -SINITOX e as intoxicações humanas por agrotóxicos no Brasil. *Cien Saude Colet* 12(1): 73-89, 2007.
11. BOSLE J, MINGHETTI LR, SOMENSI LR. Interferências do lixo eletrônico no ambiente e na qualidade de vida: Problemas e soluções. *Rev Gepesvida* 1(2): 142-153, 2015.
12. BRITO MA. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. *Rev. eletrônica farm* 7(4): 22 -29, 2010.
13. CARVALHO EV, FERREIRA E, MUCINI L, SANTOS C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. *Rev. bras. toxicol* 22 (1-2):1-8, 2009.
14. CARVALHO I, PUPO MT, BORGES ADL, BERNADES LSC. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Qim. nova* 26 (3): 428-438, 2003.
15. CARVALHO M, MOREIRA RM, RIBEIRO KD, ALMEIDA AM. Concentração de metais no rio Doce em Mariana, Minas Gerais, Brasil. *Acta Bras* 1(3): 37-41, 2017.
16. CAZARIN KCC, CORRÊA CL, ZAMBRONE FAD. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. *Braz. J. Pharm. Sci* 40(3): 289-299, 2004.
17. CHAND B. Structure – Bioactivity – Relationships and crystallographic analysis of secondary interactions in Pregnane-Based Steroids. *J Chemic Crystal* 41(12): 1901-1926, 2011.
18. CHENG F, LI W, ZHOU Y, SHEN J, WU Z, LIU G, LEE PW, TANG Y. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Inf. Mode 52(1): 3099-3105, 2012.

19. DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. rep* 7(1): 1-13, 2017.

20. DE PAULA AR. Simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da Estrutura Geométrica do SnCl₂ em Solução Aquosa. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares), Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, 2013, 74f.

21. DOMINGUES MR, BERNARDI MR, ONO EYS, ONO MA. Agrotóxicos: risco à saúde do trabalhador rural. *Semina cienc. biol. saude* 25(1): 45-54, 2004.

22. FERREIRA LM, HOCHMAN B, BARBOSA MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta cir. bras* 20(2): 28-34, 2005.

23. GIANNOZZI P, ANDREUSSI O, BRUMME T, BUNAU O, NARDELLI MB, CALANDRA M, CAR R, CAVAZONNI C, CERESOLI D, COCOCCIONIM, COLONNA N, CARNIMEO I, DAL CORSO A, GIRONCOLI S, DELUGAS P, DISTASIO RA, FERRETTI A, FLORIS A, FRATESI G, FUGALLO G, GEBAUER R, GERSTMANN U, GIUSTINO F, GORNI T, JIA J, KAWAMURA M, H-Y KO, KOKALJ A, KÜÇÜKBENLIE, LAZZERI M, MARSILI M, MARZARI N, MAURI F, NGUYEN NL, NGUYEN H-V, OTERO-DE-LA-ROZA A, PALAUTTO L, PONCÉ S, ROCCA D, SABATINI R, SANTRA B, SCHLIPF M, SEITSONEN AP, SMOGUNOV A, TIMROV I, THONHAUSER T, UMARI P, VASTN, WU X, BARONI S. Advanced capabilities for materials modelling with Quantum espresso. *J. phys. condens. matter* 29(46): 1-30, 2017.

24. GIANNOZZI P, BARONI S, BONINI N, CALANDRA M, CAR R, CAVAZZONI C, CERESOLI D, CHIAROTTI GL, COCOCCIONI M, DABO I. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *J. phys. condens. matter* 21(39): 395502, 2009.

25. GOMES LIM, FERREIRA AC. Avaliação bibliográfica do novo coronavírus - COVID19 e a toxicidade dos tratamentos com os fármacos: Hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e ivermectina. *Rev Eletr Saberes Múltiplos* 11(5): 3-19, 2021.

26. GONÇALVES VLC, DOMARD AM, OLIVEIRA HÁ, BITZER RS. Docking molecular e toxicologia *in silico* de novas séries de candidatos a inibidores da enzima FAAH1. *Rev Jopic* 1(3): 10-18, 2018.

27. GUIDO RVC, ANDRICOPULO AD. Modelagem molecular de fármacos. *RPQ* 2(4): 24-
Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

- 36, 2008.
28. INCA. Instituto Nacional do Câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>. Acesso em 15 de setembro de 2021.
29. ISMAEL LL, ROCHA EMR, FILHO LAL, LIMA RPA. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: preocupação ambiental e de saúde para população paraibana. *Rev Verde de Agroecol Desenv Sustentável* 10(3): 24-29, 2015.
30. JARDIM ICSF, ANDRADE JA. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global- um enfoque às maçãs. *Qim. nova* 32(4): 996-1012, 2009.
31. KWIATKOWSKA M, RESZKA E, WOZNIAK K, JABIONSKAE, MICHALOWICZ J, BUKOWSKA B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food chem. toxicol* 105: 93-98, 2017.
32. LILIENBLUM W, DEKANT W, FOTH H, GEBEL T, HENGSTLER JG, KAHL R, KRAMER PJ, SCHWEINFURTH H, WOLLIN W. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH). *Arch Toxicol* 82: 211-236, 2008.
33. MALGORZATA ND, GRIFFITH R. Combination of ligand- and structure based methods in virtual screening. *Drug discovery today. Technologies* 10(3): 395-401, 2013.
34. MELO CAS, SILVA PAS, REIS KL, MORAES RFS, SOARES RHFC. Validação de métodos alternativos em animais: um estudo retrospectivo. *Rev. Soc. Bras. Ciênc. Anim. Lab.* 7(1): 52-55, 2019.
35. MENDES MMPG, SOUZA CSAJ. Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. *Rev Saúde da Faciplac* 4(2): 41-58, 2017.
36. MESSIAS JB, BRITO RL, BELTRÃO GTA, MESSIAS IMO, FLORÊNCIO MS, LUZ BRA, ROCHA SWNS, FILHO JFS. Citogenotoxicidade e mutagenicidade do sulfato de cobre em diferentes variedades de allium cepa linn. *Braz J of Develop* 7(9): 88231-88244, 2021.
37. MIRANDA MG, FRIEDER, RODRIGUES AC, ALMEIDA DS. Cadê a minha cidade, ou o impacto da tragédia da Samarco na vida dos moradores de Bento Rodrigues. *Interações* 18(2): 3-12, 2017.
38. MOREIRA LF. OLIVEIRA JS, ARAÚJO JGF, BRAGA GM. Impacto ambiental e administração de problemas toxicológicos na utilização de inseticidas agrícolas. *Cad. Adm. Rural* 8(1): 28-35, 1996.
39. MOSCHEM JC, GONÇALVES PR. Impacto toxicológico dos metais pesados: uma análise *Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022
Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

- de efeitos bioquímicos e celulares. *HB* 1(2): 88-100, 2020.
40. MOURA JF, CARDOZO M, BELO MSSP, HACON S, SICILIANO S. A interface da saúde pública com a saúde dos oceanos: produção de doenças, impactos socioeconômicos e relações benéficas. *Cien Saude Colet* 16(8): 3469-3480, 2011.
41. MUNIZ DHF, OLIVEIRA-FILHO EC. Metais pesados provenientes de rejeitos de mineração e seus efeitos sobre a saúde e o meio ambiente. *Universitárias: Ciênc. Saúde* 4(1/2): 83-100, 2006.
42. NETO BPS, MAGALHÃES NA, AMORIM LV, BALDOINO LS, DOS SANTOS PORTO TNR, DE SOUSA MARTINS V, CARVALHO DP, ARAÚJO RCR, ALCÂNTARA, S. M. L. Animais como modelos experimentais nos cursos de graduação na área da saúde: revisão sistemática. *Rev Eletr Acervo Saúde* (50): e2878-e2878, 2020.
43. OLIVEIRAL VF, OLIVEIRA HMBF, MEDEIROS CIS, FILHO AAO, REGO TG. Análise farmacológica e toxicológica *in silico* do flavonoide 5-Hidroxi-4', 7-Dimetoxiflavona. *J Med Health Promotion* 3(1): 913-921, 2018.
44. PRÁ D, GUECHEVA T, FRANKE SIR, KNAKIEVICZ T, ERDTMANN B, HENRIQUESJAP. Toxicidade e genotoxicidade do sulfato de cobre em planárias de água doce e camundongos. *J Braz Soc Ecotoxicol* 1(2): 171-175, 2006.
45. PEDRETTI A, VILLA L, VISTOLI G. VEGA: a versatile program to convert, handle and visualize molecular structure on Windows-based PCs. *J. mol. graph. model* 21(1): 47-49, 2002.
46. RAUNIOH. *In silico* toxicology- non-testing methods. *Front. Pharmacol* 2(33): 1-8, 2011.
47. RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Ética da pesquisa em modelos animais. *Rev Bioética* 10(1): 31-44, 2009.
48. RÊGO JF, SILVA CB, ALCÂNTARA DS, RIBEIRO IMM, RODRIGUES HWS, COSTA FMJ, MENDONÇA IL. Ética e bem-estar em animais de laboratório. *R. Soc. bras. Ci. Anim. Lab* 7(1): 69-76, 2019.
49. RODRIGUES ICG, GARCIA IF, SANTOS VLP, RIBAS JLC. Contaminação ambiental decorrente do descarte de medicamentos: participação da sociedade nesse processo. *Braz J of Development* 6(11): 86701-86714, 2020.
50. RODRIGUES JSM, COSTA ED. Previsão *in silico* ADME/T de novos inibidores potenciais contra o vírus da dengue. *Res Soc Dev* 10 (4): e53010414459, 2021.
51. RODRIGUES TF, PONTES AS, JESUS AP, MARQUES HMS, SILVA CCJ, BARLETTA RV, NASCIMENTO MB, ROCHA RO. A ação dos metais pesados originários de rejeitos de mineração sobre a saúde humana e seu impacto ao meio ambiente. *Rev Semioses Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

11(2): 82-87, 2017.

52. RIGOTTO RM, VASCONCELOS DP, ROCHA MM. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. *Cad. Saúde Pública* 30(7): 1-3, 2014.

53. SANTANA MTP, DOS SANTOS TA, GOMES LL, OLIVEIRA HMBF, GUÊNES GMT, ALVES MASG, PENHA ES, ANJOS RM, OLIVEIRA VF, SOUSA AP, OLIVEIRA FILHO AA. Evaluation of *in silico* toxicity of monoterpene ascaridol. *Res Soc Dev* 9(5): 1-12, 2020.

54. SANT'ANNA CMR. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. *RVq* 1(1): 49-57, 2009.

55. SATO MEO, GOMARA F, PONTAROLO R, ANDREAZZA IF, ZARONIM. Permeação cutânea *in vitro* do ácido kójico. *Braz. J. Pharm. Sci* 43(2): 195-203, 2007.

56. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, 2021. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-de-agentes-toxicos>. Acesso em 03 Agosto de 2021.

57. SHEEN CL, DILLON JF, BATEMAN DN, SIMPSON KJ, MACDONALD TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 95(9): 609-619, 2002.

58. TUROLLA MSR, NASCIMENTO ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Braz. J. Pharm. Sci* 42(2): 289-306, 2006.

59. VALADARES AA, ALVES F, GALIZA M. O Crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do Censo Agropecuário 2017. RCIPEA 65, 2020. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9947/1/NT_65_Disoc_O%20Crescimento%20do%20uso%20de%20agrototoxicos.pdf. Acesso em 20 de maio de 2022.

60. VAN BRUGGEN AHC, HE MM, SHIN K, MAI V, JEONG KC, FINKH MR, MORRIS JGJ. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci. total environ* 616-617: 255-268, 2018.

61. WATERBEEMD HV, GIFFORD E. ADMET *in silico* modelling towards prediction Paradise? *Nature rev. drug discov* 2: 192-204, 2003.

62. WEXLER P. TOXNET: an evolving web resource for toxicology and environmental health information. *Toxicology* 157(1-2): 3-10, 2001.

63. YAMAGATA AT, JÚNIOR JAG, DUARTE NCB, SILVA ICR. Metodologias *in vitro* como alternativa ao uso de animais em avaliações toxicológicas de produtos cosméticos. *Acta Ciênc e Saúde* 3(2): 77-94, 2014.

64. YOUNGD, MARTINT, VENKATAPATHY R, HERTEN P. Are the Chemical Structures in Your QSAR Correct? *QSAR & Combinatorial Sciences. EPA* 27(11):1337-1345, 2008.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>