

## CONGRESSO ONLINE NACIONAL DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

# AVALIAÇÃO DO PERFIL MUTAGÊNICO E CARCINOGÊNICO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO POSSÍVEL TRATAMENTO DE COVID-19

- AZITROMICINA E HIDROXICLOROQUINA: UM ESTUDO *IN SILICO*.

**Autor:** SILVA, José Danilo de Sousa<sup>1</sup>

**Introdução:** Um novo coronavírus surgiu em Wuhan, China no final de 2019 taxonomicamente denominado de SARS-CoV-2, rapidamente se espalhou pelo continente asiático e outros lugares do mundo em uma proporção fora do comum (Song, 2020). Os coronavírus são virions envelopados com o genoma de ácido ribonucleico positivo longo. Diferindo da maioria dos vírus envelopados, a “coroa” de glicoproteína que reveste o vírus o torna suscetível às condições no trato gastrointestinal (Murray *et al*, 2017). Cloroquina é comumente usada no tratamento e profilaxia da malária, estudos evidenciaram potência antiviral, pelo aumento do pH endossomal necessário à fusão celular do vírus. Essa atividade antiviral se mostrou eficaz no tratamento de pacientes com Covid-19 e pneumonia. Hidroxicloroquina (um análogo da cloroquina) demonstrou atividade anti-SARS-CoV *in vitro*, e também mais segurança clínica. Dependendo da situação clínica a Azitromicina pode ser adicionada ao possível tratamento (Biot *et al*, 2006; Mieler *et al*, 2016; Gautret *et al*, 2020; Gao, 2020). **Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo analisar o impacto mutagênico e carcinogênico da azitromicina e hidroxicloroquina utilizando ferramentas *in silico*. **Métodos:** Para avaliação *in silico* da mutagenicidade e carcinogenicidade utilizou-se o software ChemSketch, tendo função de desenhar, salvar e exportar as moléculas. Com auxílio do Marvin Sketch, confirmou-se a identidade da molécula, buscando em bases como PubChem e ChemSpider. Em seguida com auxílio do programa da web PreADMET foi avaliado os parâmetros toxicológicos, teste de potencial mutagênico (Ames) e carcinogenicidade em camundongos e ratos. O programa da web “DrugBank” foi utilizado como base de dados de informações sobre medicamentos numa possível tentativa de confirmar os dados encontrados. Como bases de artigos científicos foi utilizado os indexados nas principais bases de dados como Pubmed, ScienceDirect e BioScience Trends, publicados nos últimos 10 anos. A busca foi realizada a partir dos DecS: “Hidroxicloroquina”, “Azitromicina” e “Covid-19”. **Resultados:** Neste estudo, a azitromicina não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos, o que confere com os dados do “DrugBank”, do mesmo modo demonstrou ausência de potencial mutagênico no teste de Ames, e nas cepas TA100 (S9-), TA100 (S9+), TA1535 (S9-) e TA1535 (S9+). A fração S9 testa a metabolização da substância, é composta por frações hepáticas microssomais, simulando características dos metabólitos produzidos com e sem ativação metabólica (Calixto, 2012). A hidroxicloroquina apresentou teste de Ames positivo indicando potencial mutagênico, o que confere com os dados no “DrugBank”, por outro lado não demonstrou mutagenicidade utilizando as cepas TA100 e TA1535 com e sem ativação metabólica, e no teste utilizando ratos e camundongos foi observado ausência de carcinogenicidade.

<sup>1</sup>Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, [danielosousapl@gmail.com](mailto:danielosousapl@gmail.com)

## CONGRESSO ONLINE NACIONAL DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O guideline OECD nº471 (1997) recomenda que sejam testadas 5 cepas distintas, TA1535, TA1537, TA98, TA100 e TA102. O software utilizado testa apenas 2 cepas, o que não exclui presença de mutagenicidade nas demais cepas. **Considerações Finais:** De acordo com a análise *in silico* foi avaliado o potencial mutagênico e carcinogênico da azitromicina e hidroxicloroquina, verificou-se mutagenicidade para o teste de Ames da hidroxicloroquina e ausência para azitromicina. No entanto mesmo sendo uma alternativa viável cabe ao prescritor avaliar o risco x benefício no possível tratamento de Covid-19.

**Palavras-chave:** Hidroxicloroquina; Azitromicina; Covid-19; Mutagenicidade; Carcinogenicidade.

### Referências

Biot, C; Daher, W; Chavain, N; Fandeur, T; Khalife, J; Dive, D; Clercq, E. D. **Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities.** J Med Chem, 49 (2006), pp. 2845-2849. DOI: [10.1021/jm0601856](https://doi.org/10.1021/jm0601856).

Calixto, L. A. **Métodos de análise da rosiglitazona e pioglitazona e de seus principais metabólitos: aplicações de estudo de metabolismo in vitro.** 2012. 148f. Tese (doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

- Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Gao, J; Tian, Zhenxue, T; Yang, X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** BioScience Trends. 2020;14(1):72-73. DOI: [10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047).

Gautret, P; Lagier, J; Parola, P; Hoang, V. T; Meddeb, L; Mailhe, M; Doudier, B; Courjon, J; Giordanengo, V; Vieira, V. E; Dupont, H. T; Honoré, S; Colson, P; Chabrière, E; Scola, B. L; Rolain, J; Brouqui, O; Raoult, D. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).

Mieler, W. F; Marmor, M. F; Kellner, U; Lai, T. Y; Melles, R. B. **American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision).** Ophthalmology (6) (2016 Jun;123), pp. 1386-1394. DOI: [10.1016/j.ophtha.2016.01.058](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058).

Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. **Microbiologia médica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Song, P; Karako, T. **COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern.** BioScience Trends. 2020;14(1):1-2. DOI: [10.5582/bst.2020.01056](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01056).