

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

PHARMACOLOGICAL METHODS USED IN THE TREATMENT OF COVID-19

Pedro Henrique Dutra dos Santos

Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha -
UVV, e-mail: dutrapedro89@gmail.com

RESUMO

Devido à gravidade da situação gerada pela pandemia de Covid-19, doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, iniciada no final do ano de 2019, iniciou-se um esforço mundial na busca de um tratamento da doença, a fim de que fosse encontrado um medicamento que diminuísse as complicações e sequelas decorrente dessa infecção. Foram testados diferentes fármacos, pertencentes a diversas classes. Por se tratar de uma doença totalmente nova, muitos medicamentos testados não trouxeram nenhum benefício ao paciente e alguns apresentaram reações adversas graves. Contudo, foram encontrados métodos farmacológicos altamente promissores e com excelentes resultados no tratamento da Covid-19. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca dos fármacos testados para o tratamento da Covid-19, com o intuito de identificar os métodos que apresentaram os melhores resultados. Esta revisão de literatura foi desenvolvida com base em artigos científicos em língua inglesa e portuguesa, pertinentes ao tema, pesquisados em bases de dados científicos e publicados nos últimos 10 anos.

Palavras-chave: coronavírus, COVID-19, pandemia.

ABSTRACT

Due to the seriousness of the situation generated by the Covid-19 pandemic, a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which began at the end of 2019, a global effort was initiated in the search for a treatment for the disease, to find a drug that would reduce the complications and sequelae resulting from this infection. Different drugs belonging to different classes were tested. Because it is a totally new disease, many drugs tested have not brought any benefit to the patient and some have had serious adverse reactions. However, highly promising pharmacological methods with excellent results in the treatment of Covid-19 have been found. The objective of the present study was to conduct a literature review on the drugs tested for the treatment of Covid-19, in order to identify the methods that presented the best results. This literature review was developed based on scientific articles in English and

Portuguese, pertinent to the theme, searched in scientific databases and published in the last 10 years.

Keywords: coronavirus, COVID-19, pandemic.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi registrado o primeiro caso de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que por ser altamente transmissível, representou um risco para a saúde a nível mundial. No dia 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu um alerta de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional após a confirmação do primeiro caso fora do país (AMUEDO-DORANTES et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é da ordem dos *Nidovirales*, pertencente à família dos *Coronaviridae* e da subfamília Betacoronavírus, assim como o SARS-CoV e o MERS-CoV. Todos esses vírus foram responsáveis por epidemias de doenças respiratórias graves, devido a sua alta patogenicidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A Covid-19 é uma doença respiratória, que pode apresentar diferentes sintomas. Os mais frequentes são febres, cansaço, falta de ar, tosse seca, dor de garganta, muscular e de cabeça e congestão nasal, porém podem progredir para manifestações mais graves, como, por exemplo, pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, e até mesmo óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MACHADO et al., 2021).

De acordo com a OMS, até o dia 25 de abril de 2021, foram confirmados 146.054.107 casos de infecção pelo novo coronavírus e 3.092.410 óbitos por complicações da Covid-19. No Brasil, desde o primeiro caso em 3 de janeiro de 2020 até a mesma data, foram confirmados 14.237.078 casos e 386.416 mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Desde a confirmação do primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2, o controle da propagação do vírus tem sido uma das grandes prioridades ao redor do mundo. Contudo, devido aos altos números de pacientes acometidos pela forma severa da doença, internações hospitalares e óbitos por Covid-19, encontrar um fármaco eficaz contra a doença tem sido um esforço mundial (BECKER, 2020; SALEMME et al., 2021).

Diferentes fármacos têm sido propostos como opção de tratamento para a Covid-19, como antivirais, anticoagulantes, antibióticos, antimaláricos, anti-inflamatórios e antiparasitários. Em um cenário epidêmico, onde não há um tratamento efetivo, os profissionais de saúde devem se manter informados com relação às pesquisas, estudos e

ensaios clínicos em andamento (FALAVIGNA et al., 2020; SALEMME et al., 2021).

É necessário que seja encontrada uma terapia potencial acessível, eficaz, simples e de maneira ética e rápida, para que, além de prevenir e tratar a doença, pessoas de grupos de risco, incluindo trabalhadores da saúde possam ser protegidos e o tempo de internação hospitalar dos pacientes com síndrome respiratória grave causada pelo novo coronavírus seja reduzido (BOSI *et al*, 2020; KUPFERSCHMIDT, COHEN, 2020).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o SARS-CoV-2, a pandemia de Covid-19 e os métodos farmacológicos mais utilizados atualmente no seu tratamento, evidenciando seus possíveis efeitos terapêuticos, não terapêuticos, indicações e contraindicações, a fim de melhorar a efetividade do mesmo e, conseqüentemente, diminuir o número de internações, complicações, efeitos adversos e óbitos.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 CARACTERÍSTICAS DO CORONAVÍRUS

Os vírus da família Coronaviridae, são vírus de RNA não-segmentado de sentido positivo, de aproximadamente 30Kb, com a estrutura 5'-cap e cauda 3'-poli-A, que é usada como molde para traduzir a poliproteína 1a/1ab. ORNA genômico é responsável por codificar as proteínas que constituem o complexo de replicação e transcrição. Já as ORFs, que estão localizadas nos RNAs subgenômicos, codifica a glicoproteína Spike (S), o nucleocapsídeo (N), o envelope (E) e a membrana (M), as principais estruturas dos coronavírus (CHEN, LIU, GUO, 2020).

O coronavírus entra na célula pela via endossômica, ligando-se aos receptores celulares através dos spikes (proteína S). Uma vez que o RNA é liberado no citoplasma, forma-se o complexo RNA transcriptase, que produz RNAs de sentido negativo, que posteriormente serão copiados para RNAs de sentido positivo pelos processos de replicação e transcrição. Em seguida, é produzido um subconjunto de sgRNA e os nucleocapsídeos são formados e adentram o complexo de Golgi. Por último, por meio da exocitose, ocorre a liberação dos vírions na célula (SONG et al., 2019).

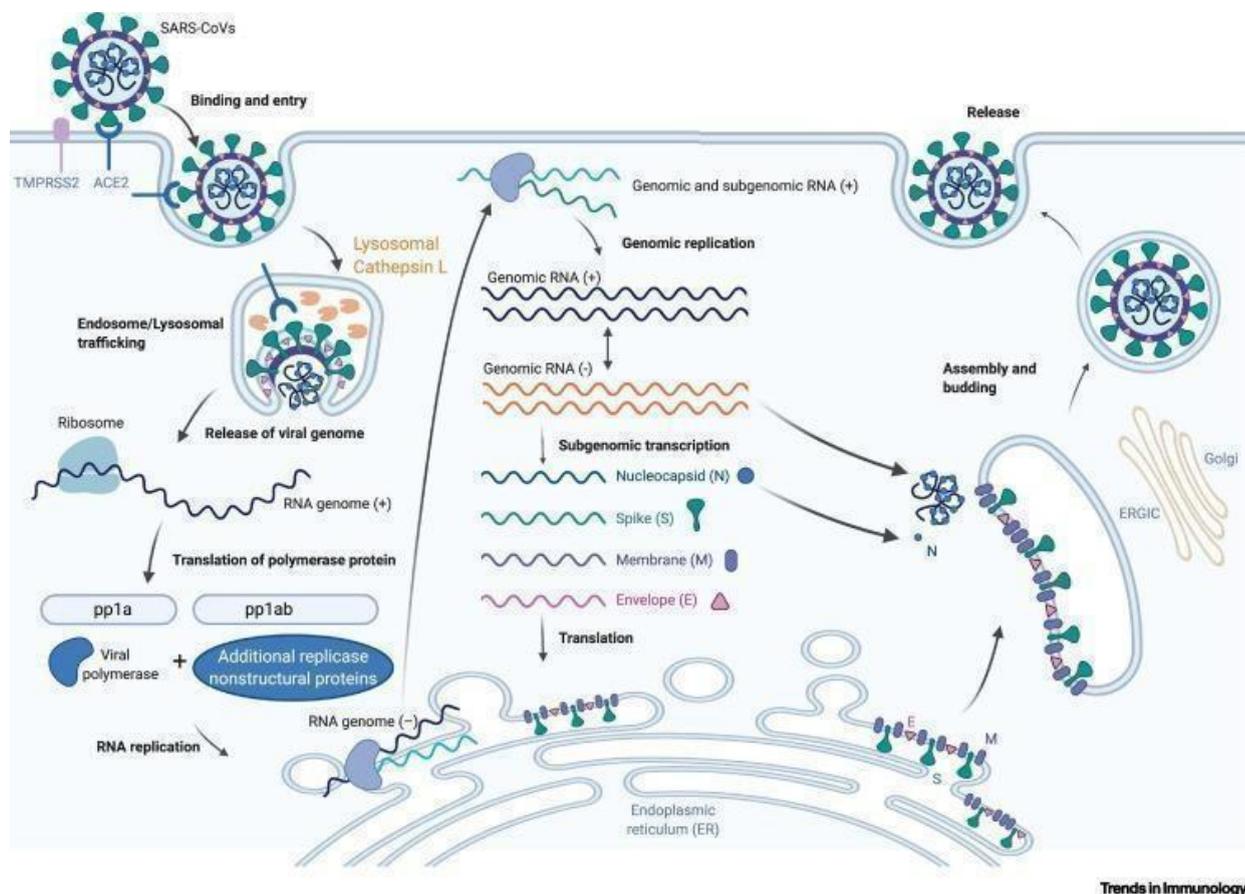


Figura 1 - "Ciclo de vida do SARS-CoV-2".

Fonte: HARRISON, LIN, WANG, 2020.

O SARS-CoV-2 é transmitido por via respiratória, através de aerossóis, gotículas e até mesmo por contato direto com superfícies infectadas. A replicação viral é intensa tanto no trato respiratório superior quanto no inferior, inclusive nos estágios iniciais da infecção, fazendo com que indivíduos assintomáticos também possam transmitir o vírus (HARRISON, LIN, WANG, 2020; WÖLFEL et al., 2020).

Uma vez que SARS-CoV-2 entra no hospedeiro, infecta células epiteliais, endoteliais e macrófagos. Após ser detectado pelos receptores, inicia-se a produção de mediadores inflamatórios e interferons. Tal resposta inflamatória pode exacerbar o dano tecidual, causando edema, hiper-inflamação pulmonar e endotelite, que consequentemente diminui as trocas gasosas, levando o paciente à hipóxia e em casos mais graves, insuficiência respiratória e lesão pulmonar irreversível (HARRISON, LIN, WANG, 2020).

1.2 TRATAMENTOS POTENCIAIS

Para conter a transmissão do novo coronavírus, é importante que medidas de controle sejam implantadas, como o uso de máscaras, isolamento social e diagnóstico precoce. Ainda não há um tratamento comprovadamente eficaz contra o SARS-CoV-2, mas alguns medicamentos mostraram benefícios terapêuticos em determinados grupos de pacientes e em determinados pontos da doença. De acordo com HU e colaboradores, 2021, “até Outubro de 2020, haviam cerca de 405 drogas em desenvolvimento para a Covid-19” (HARRISON, LIN, WANG, 2020; HU et al., 2021).

1.2.1 LOPINAVIR/RITONAVIR

O Lopinavir é um fármaco antirretroviral que atua como inibidor seletivo da protease, utilizado no tratamento de pacientes infectados com o vírus HIV. O Ritonavir age como inibidor do citocromo P450, aumentando a concentração e potencializando a farmacocinética do Lopinavir (YAVUZ, ÜNAL, 2020; MONERIZ, CASTRO-SALGUEDO, 2020).

Com relação ao uso da formulação do Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg (Kaletra®) no tratamento da Covid-19, alguns estudos sugeriram que, associado ao Atazanavir, esse fármaco pode inibir a proteína helicase do coronavírus. Já em associação com o Remdesivir, pode reduzir os sintomas em pacientes com quadro de pneumonia (BECK et al., 2020).

Em um estudo conduzido na Coreia do Sul, após a administração de Lopinavir/Ritonavir, houve uma melhora do quadro clínico do paciente e sucedeu-se em uma redução na carga viral, podendo ser recomendado para pacientes sistemicamente comprometidos e idosos (LIM et al., 2020).

Já em um estudo randomizado com 199 pacientes, em que 99 receberam o Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia e 100 receberam o tratamento padrão por 14 dias, não foi constatada diferença no tempo de melhora ou deterioração clínica (CAO et al., 2020).

Após 28 dias, a taxa de mortalidade foi menor no grupo que recebeu a medicação, com uma diferença de 5,8%. Esses pacientes também apresentaram menor tempo de internação na UTI, assim como a quantidade de pacientes que apresentaram melhora no quadro clínico no 14º dia foi 15,5% maior, porém, “não houve diferenças significativas para outros resultados,

como duração da oxigenoterapia, duração da hospitalização e tempo desde a randomização até a morte” (CAO et al., 2020).

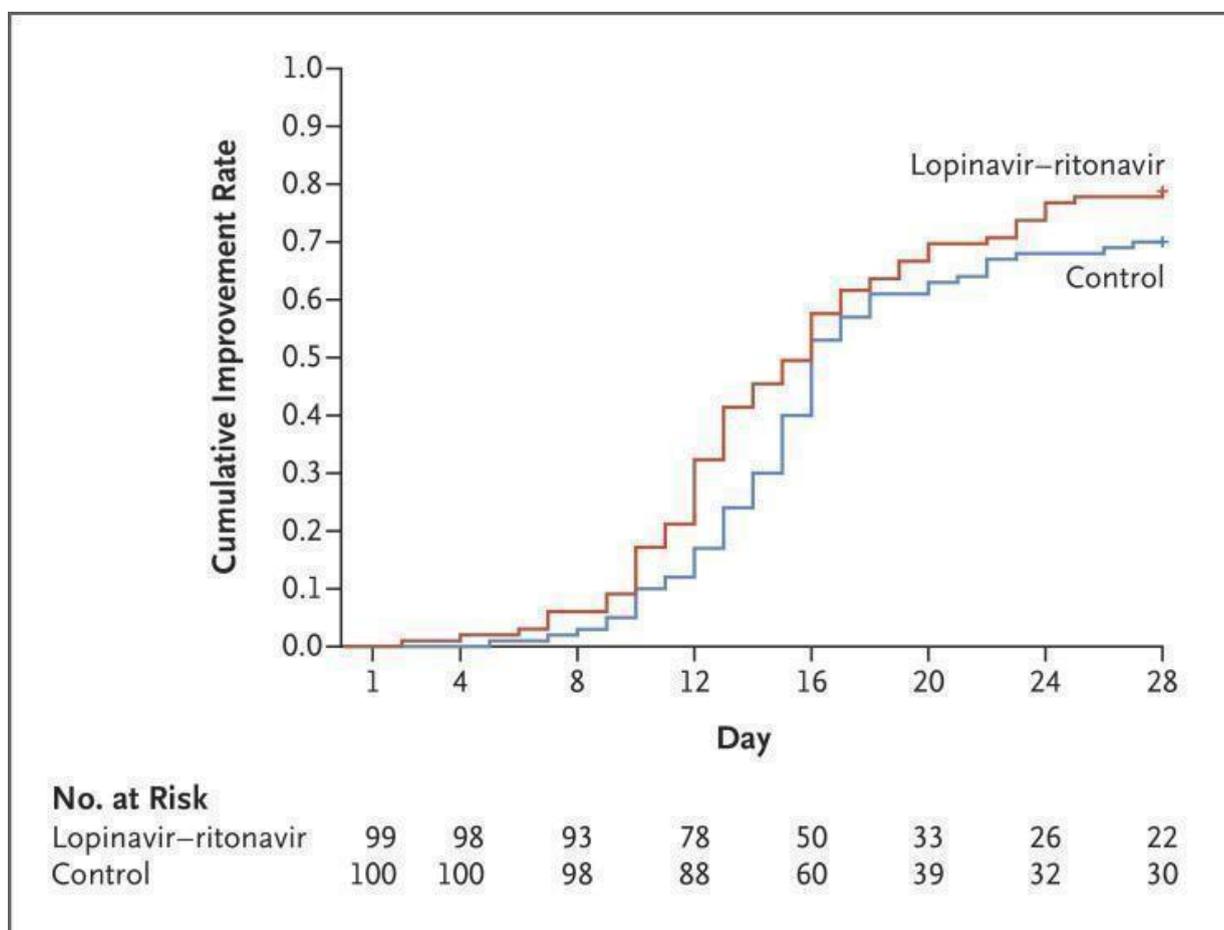


Figura 2: “Tempo para melhoria clínica nos pacientes controle e nos que receberam tratamento com Lopinavir/Ritonavir”. Fonte: CAO et al., 2020.

Além disso, o Lopinavir/Ritonavir apresenta um alto número de interações medicamentosas e efeitos adversos. Em pacientes críticos, seu uso pode ser considerado pelo médico e pelo paciente “em centros com profissionais que já possuam experiência com seu uso” (FALAVIGNA et al., 2020).

1.2.2 CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A Cloroquina (CQ) e a Hidroxicloroquina (HCQ) são 4-aminoquinolinas análogas, que foram largamente utilizadas no tratamento da malária. Atualmente, também são empregadas no tratamento de algumas doenças autoimunes, como “artrite reumatóide (AR), lúpus sistêmicos (LES) e síndrome antifosfolípideo (APS), devido às suas propriedades imunomoduladoras e antitrombóticas” (ROLDAN et al., 2020).

Dentre os mecanismos dos medicamentos antimaláricos estão o aumento do pH endossômico, diminuição da produção de citocinas pelos macrófagos, efeitos antimicrobianos e antiproliferativos, estabilização da membrana lisossomal, entre outros. Entretanto, ainda não se sabe ao certo sobre os efeitos no parasita (RIBEIRO, TERRA JÚNIOR, CAVALCANTE, 2021).

A CQ aumenta o pH das vesículas ácidas da membrana celular, sendo rapidamente importada. Devido a essa ação, esse medicamento começou a ser testado e utilizado no tratamento da Covid-19, pois a entrada do vírus na célula e o seu processo de replicação dependem do mecanismo de tráfico vesicular (HUANG et al., 2020).

Porém, o tratamento com a CQ está relacionado com uma alta ocorrência de efeitos adversos, como vômitos, dor abdominal, náuseas, diarreia, erupção cutânea ou comichão, tosse e falta de ar”. No estudo randomizado conduzido por Huang e colaboradores em 2020, dos 10 pacientes tratados com Cloroquina 500mg, incluindo casos graves e moderados, metade apresentou efeitos adversos (HUANG et al., 2020).

Assim como a CQ, a HCQ também pode atuar impedindo a entrada do vírus na célula, através da inibição do reconhecimento do vírus pela membrana plasmática, assim como interferir em todas as etapas da replicação viral, além de modular a resposta imune, mas não mostrou resultados satisfatórios na eliminação do vírus quando comparada com o tratamento padrão (ROLDAN et al., 2020; TANG et al., 2020; KASHOUR et al., 2020).

Em um grupo de 150 pacientes randomizados em que metade recebeu tratamento padrão e os demais foram tratados com HCQ, a diferença na probabilidade de conversão negativa foi de apenas 4,1%, e o tempo médio de conversão negativa também foi semelhante. Porém, no grupo que recebeu a Hidroxicloroquina, 2 pacientes apresentaram efeitos adversos graves (TANG et al., 2020).

Foi realizada uma revisão sistemática utilizando 13 estudos, incluindo 19.573 pacientes que fizeram o uso de HCQ. Ao avaliar a taxa de mortalidade a curto prazo, não foi possível encontrar uma associação significativa. Já em combinação com a Azitromicina,

houve maior chance de morte do que no grupo controle (KASHOUR et al., 2020).

Com relação ao tempo de eliminação viral, grande parte dos estudos não demonstrou diferença significativa entre os pacientes que receberam a HCQ e o grupo controle. Apenas um ensaio clínico encontrou diferença no tempo de depuração viral entre os pacientes que receberam CQ e o grupo controle. Também não há nenhuma associação significativa entre o uso da HCQ e o tempo de hospitalização, UTI ou de uso de ventilação mecânica (KASHOUR et al., 2020).

Ao comparar os resultados positivos demonstrados pelos estudos *in vitro* com a HCQ e a CQ com os obtidos com os estudos clínicos, observa-se que: nos estudos *in vitro*, houve maior eficácia com o uso profilático em altas doses do que após a infecção, porém, num estudo populacional com mais de 14.000 pessoas, não foi observado efeito protetor. Além disso, altas doses desses fármacos foram associadas a alta incidência de efeitos adversos, além de inibir a resposta do interferon-1 (KASHOUR et al., 2020).

Quando associada a Azitromicina, a HCQ, além de não melhorar o quadro dos pacientes com Covid-19, está associada a um aumento do risco de óbito, devido ao alto nível de toxicidade cardíaca e prolongamento do intervalo QTc e QT, além do risco aumentado de arritmia e parada cardíaca (KASHOUR et al., 2020).

Outros estudos também relataram baixo índice terapêutico, sem benefícios com relação à depuração virológica, além de reações adversas graves a Cloroquina e a Hidroxicloroquina, como cardiomiopatia, prolongamento do intervalo QTc, arritmias cardíacas e hemólise (ELAVARASI et al., 2020).

1.2.3 AZITROMICINA

A Azitromicina é um antibiótico bacteriostático derivado da Eritromicina, criada para que tivesse rápida absorção e menos efeitos adversos, sendo eficaz contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Pertence à classe dos macrolídeos, que são “uma classe de compostos de ocorrência natural que consistem em um anel de lactona macrocíclica de 14, 15 ou 16 membros ao qual um ou mais açúcares desoxi podem ser ligados” (FIRTH, PRATHAPAN, 2020).

É um medicamento considerado seguro, com ampla aplicação clínica e além de ser altamente eficiente no tratamento de infecções bacterianas, possui um longo histórico de eficácia no tratamento de infecções virais. Também tem propriedades anti-inflamatórias,

capazes de reduzir a imunopatologia de infecções virais como a causada pelo novo coronavírus, que ativa uma reação inflamatória grave (OLIVER, HINKS, 2020; FIRTH, PRATHAPAN, 2020).

A propriedade bacteriostática dos macrolídeos se dá pela ligação ao sítio P, na subunidade 50s do ribossomo, de forma reversível. Tais propriedades possuem interação local com a fase inicial da infecção pelo SARS-CoV-2, além de modular a resposta imunológica global à patogênese da Covid-19, fazendo com que a Azitromicina seja estudada atualmente como um fármaco promissor para o tratamento dessa doença (OLIVER, HINKS, 2020; FIRTH, PRATHAPAN, 2020).

Uma vez que o organismo é infectado pelo SARS-CoV-2, inicia-se a secreção de marcadores inflamatórios e citocinas. Quando administrada em altas concentrações, a Azitromicina atua de forma a facilitar a resposta imune inata, pois situa-se nos fagócitos e repolariza os macrófagos sentido ao fenótipo M2 ativado, além de regular positivamente o IFN β e aprimorar os sinais do MDA5, RIG-I e INF1 e inibir a endocitose via CD147, o que configura um meio terapêutico para a Covid-19 (FIRTH, PRATHAPAN, 2020).

Quando comparada com outros fármacos da mesma classe, a Azitromicina possui uma menor quantidade de ocorrências de efeitos adversos, porém deve-se atentar para riscos gastrintestinais e cardiovasculares, como o de arritmias ventriculares, intervalo QTc prolongado e parada cardíaca, assim como para a resistência antimicrobiana, devido ao uso recorrente (FURTADO et al., 2020; FIRTH, PRATHAPAN, 2020).

Em um estudo realizado com 397 pacientes, 214 receberam uma dose diária de 500 mg de Azitromicina durante 10 dias. Comparando-os ao grupo controle, não houve diferença significativa na avaliação do desfecho primário, após 7 dias ou após 29 dias. Ambos os grupos também apresentaram resultados similares com relação a quantidade de pacientes com prolongamento do intervalo QTc, parada cardíaca, arritmia ventricular e na incidência de outros efeitos adversos graves (FURTADO et al., 2020).

1.2.4 GLICOCORTICÓIDES

Os corticosteróides são hormônios naturalmente produzidos, mas que também podem ser sintetizados em laboratório e são responsáveis por diferentes funções no organismo. Os Glicocorticoides (GC) são anti-inflamatórios potentes, que regulam a inflamação e o metabolismo (ERICSON-NEILSEN; KAYE, 2014).

Os Glicocorticóides podem ser subdivididos em genômicos e não genômicos. O receptor GC, no citoplasma, é o mediador do mecanismo dos GCs genômicos, resultando em efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios. Após a ligação com o fármaco, forma-se um complexo que é translocado para o núcleo celular e age como inibidor da transcrição dos genes que regulam a ativação dos leucócitos e a função das células do epitélio, endotélio e estroma (SOLINAS et al., 2020).

Conseqüentemente, há uma redução de diversas enzimas responsáveis pela resposta inflamatória, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, GM-CSF e TNF- α , e de moléculas de adesão, quimiocinas e citocinas. Já o mecanismo não genômico, além de interagir com o GCR do citoplasma, também interage com o GCR da membrana, sendo também mais rápido (SOLINAS et al., 2020).

Esse mecanismo ativa uma sequência de efeitos em cascata, incluindo a inibição da fosfolipase A2 e síntese aumentada de lipocortina-1, fazendo com que a liberação de ácido aracdônico diminua e, conseqüentemente, também haja diminuição da secreção de leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetária (SOLINAS et al., 2020).

Durante o surto de SARS-CoV no início dos anos 2000, os corticosteróides foram extensamente utilizados, demonstrando melhora na lesão tecidual causada pela produção anormal de citocinas pró-inflamatórias, decorrente da resposta à infecção pelo vírus. Até março de 2020, mais de 1000 ensaios sobre o uso de glicocorticóides no tratamento da Covid-19 haviam sido registrados, sendo testados tanto sozinhos quanto associados a outros fármacos (SOLINAS et al., 2020; HASAN et al., 2020).

Nos casos graves em que o paciente desenvolve a síndrome respiratória aguda grave, foi comprovado que a terapia com corticosteróides reduz a inflamação pulmonar e a sistêmica, além de restabelecer a homeostase do tecido. Porém, se a inibição do receptor de glicocorticóide for insuficiente, há um aumento do risco de óbito, devido a ação central na patogênese da doença (HASAN et al., 2020).

Os potenciais danos da terapia com corticosteróides em pacientes com SARS foram avaliados em uma revisão sistemática, que incluiu 37 artigos. Alguns desses estudos demonstraram uma redução significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes com síndrome respiratória aguda grave, além de diminuição do tempo de internação e de uso de ventilação mecânica (HASAN et al., 2020).

Dentre os efeitos adversos, alguns estudos demonstraram um pequeno aumento de hiperglicemia. Outros, no entanto, relataram que o atraso no início da terapia com os

corticosteróides pode estar associado à mortalidade por falência múltipla de órgãos (HASAN et al., 2020).

Em um ensaio clínico randomizado com 1703 pacientes, sendo 29% mulheres e com média de idade de 60 anos, 678 receberam o tratamento com corticosteróides e 1025 receberam o placebo. Dos pacientes que fizeram o uso da medicação, 222 foram a óbito (risco de mortalidade absoluto: 32%). Já no grupo placebo, houve 425 mortes (risco de mortalidade assumido: 40%). Tanto nos pacientes em estado grave que não estavam recebendo ventilação mecânica invasiva quanto nos que estavam, houve uma taxa de mortalidade menor (e 28 dias) nos grupos que receberam o tratamento com corticosteróides (STERNE et al., 2020).

1.2.5 TOCILIZUMABE

Um dos medicamentos que apresentaram eficácia e resultados promissores no tratamento da Covid-19 foi o Tocilizumabe (TCZ), um anticorpo monoclonal IL-6 recombinante. Esse fármaco se liga aos receptores IL-6R na membrana celular, bloqueando a resposta inflamatória mediada pela IL-6 (ZHANG et al., 2020; XU et al., 2020).

Em pacientes em estágio grave de Covid-19, constatou-se que a reação inflamatória é iniciada a partir da alta secreção de IL-6 pelos monócitos e pelas células T. Assim, se um anticorpo monoclonal que age pela via IL-6, como o TCZ, fosse utilizado, haveria uma resposta terapêutica eficaz (XU et al., 2020).

Foi realizada uma análise em pacientes com Covid-19 em estágio grave ou crítico, de 25 a 88 anos de idade, tratados com Tocilizumabe em um hospital na China. Os 21 pacientes incluídos no estudo apresentaram anormalidade na tomografia de tórax, e, dentre os sintomas relatados, todos sentiram febre, tosse seca, escarro, fadiga, náusea e sensação de aperto no peito (XU et al., 2020).

Alguns dos pacientes também possuíam a contagem de leucócitos com valores anormais, como diminuição dos linfócitos e aumento dos leucócitos. Após a administração do medicamento, todos os pacientes tiveram uma melhora drástica no quadro febril e da saturação, assim como alívio dos outros sintomas. Após 5 dias de tratamento, 75% puderam reduzir a suplementação de oxigênio (XU et al., 2020).

Os níveis de IL-6 foram avaliados pelo método de luminescência eletroquímica e análise dos linfócitos no sangue, apresentando resultados positivos quanto à sua regulação. Dois pacientes apresentaram valores anormais na contagem de linfócitos (Média de $5,25 \pm$

2,11 x 10⁹ / L), já outros 10 tiveram a quantidade normalizada. Também houve diminuição nos valores de PCR em 84,2% dos pacientes analisados (XU et al., 2020).

Não houve relato de reações adversas e nem infecções subsequentes ao Tocilizumabe. Todos apresentaram melhora dos sintomas e avanço positivo na tomografia, resultando em um bom prognóstico, indicando resultados terapêuticos altamente satisfatórios (XU et al., 2020).

1.2.6 REMDESIVIR

O Remdesivir (GS-5734) é um pró-fármaco análogo de nucleotídeos, ou seja, é ativado intracelularmente após reações de fosforilação e fosforibosilação, agindo na inibição da RNA polimerase, através de metabólitos ativos, o que impede a replicação do vírus. Devido a esses mecanismos, o Remdesivir tem sido estudado para o tratamento de pacientes infectados como vírus SARS-CoV-2 (MONERIZ, CASTRO-SALGUEDO, 2020; SALEMME et al., 2021).

O Remdesivir (Veklury®) foi aprovado em 2020 pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19 em 2020, sendo indicado para pessoas acima de 14 anos de idade e que pesem mais de 40kg. De acordo com o FDA, os potenciais benefícios do tratamento com esse fármaco são maiores do que os riscos, podendo ser uma opção eficaz de tratamento (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020).

Após a entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, o RNA viral é liberado e inicia-se o processo de replicação, no qual esse RNA é traduzido em RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Após a administração do Remdesivir, o fármaco é convertido em trifosfato e termina a cadeia, pois concorre com o ATP endógeno (ALEISSA et al., 2021).

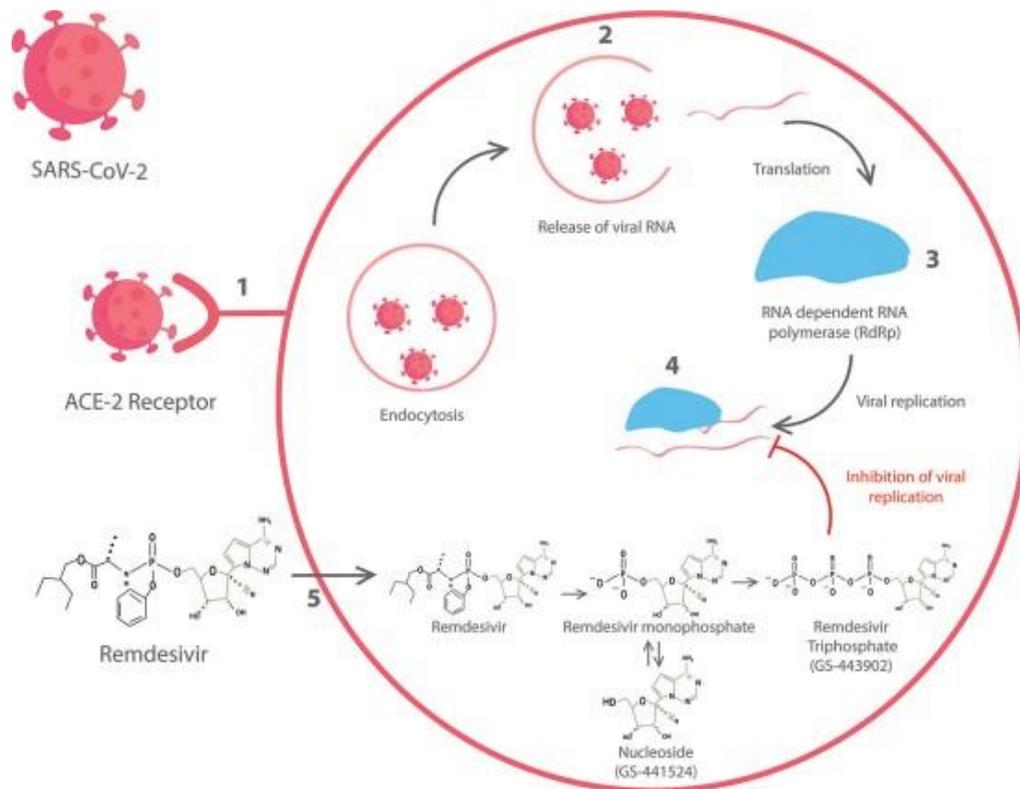


Figura 3: “Ação do Remdesivir em uma célula infectada pelo SARS-CoV-2”.

Fonte: Aleissa et al., 2021.

Em um relato de caso conduzido nos Estados Unidos, um paciente de 60 anos de idade hospitalizado com Covid-19 em estado grave não havia apresentado melhora após 30 dias de internação. Após um protocolo de 10 dias de administração do Remdesivir, houve uma melhora significativa e o paciente recebeu alta após nove dias (BAANG et al., 2021).

Já em um estudo incluindo 53 pacientes com Covid-19, 68% demonstraram melhora do quadro clínico após 18 dias da administração do medicamento. Dos 30 pacientes que estavam entubados, 17 puderam sair da ventilação mecânica após receberem a terapia com o Remdesivir. Porém, 60% dos pacientes apresentaram reações adversas, principalmente gastrointestinais (GREIN et al., 2020).

Ainda que haja a necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia deste

fármaco no tratamento da Covid-19, o Remdesivir é, atualmente, um dos medicamentos mais promissores para o tratamento da doença em estágio moderado e avançado. Também deve-se avaliar a eficácia deste tratamento associado a outros fármacos antivirais ou imunomoduladores (ALEISSA et al., 2021).

1.2.7 NITAZOXANIDA

A Nitazoxanida [2- acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida] é um fármaco antiparasitário de amplo espectro, utilizado no tratamento de gastroenterites causadas por vírus, amebíase, giardíase, entre outras infecções por parasitas. É utilizado na forma de suspensão e administrado por via oral (ANVISA, 2021).

Após a administração, a Nitazoxanida age na transferência de elétrons no parasita, reação que depende da enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR), mas sua ação também envolve outros mecanismos que ainda não foram completamente elucidados. Já nos vírus, atua inibindo a replicação viral (ANVISA, 2021).

Assim como a Azitromicina, a Nitazoxanida também possui propriedades imunomoduladoras. Sendo assim, esse medicamento foi considerado como um potencial tratamento para a Covid-19. De acordo com uma revisão sistemática, a Nitazoxanida é uma opção segura de tratamento, com ocorrência mínima de efeitos adversos comparada a outros antimicrobianos (PEPPERRELL et al., 2020; FIRTH, PRATHAPAN, 2021).

Um ensaio randomizado duplo-cego realizado no México avaliou 200 pacientes hospitalizados com o diagnóstico de síndrome gripal. Metade dos pacientes recebeu o tratamento convencional e placebo. Já a outra metade recebeu, além do tratamento convencional, a Nitazoxanida. A média do tempo de internação foi de 7 e 6,5 dias nos dois grupos respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa (GAMIÑO-ARROYO et al., 2019).

No grupo que recebeu a Nitazoxanida houveram dois óbitos, porém, de acordo com o pesquisador, nenhum foi relacionado ao medicamento. O tratamento foi considerado seguro, tanto em crianças quanto em pacientes adultos, porém não demonstrou eficácia em evitar ocorrências graves ou em diminuir o tempo de internação (GAMIÑO-ARROYO et al., 2019).

Outro motivo que levou esse fármaco a ser considerado para o tratamento da Covid-19 foi o seu histórico de eficácia no tratamento de vírus como o MERS-CoV,

sendo capaz de inibir a replicação viral. Mesmo que sua efetividade ainda não tenha sido consolidada por estudos *in vivo*, a Nitazoxanida é considerada um medicamento promissor para essa infecção viral (MORETI et al., 2021).

Além disso, possui custo baixíssimo quando comparado a outras opções. Estima-se que um tratamento de 14 dias com uma dose diária de 1000mg custe 1,41 dólares ou 38 reais, sendo uma opção promissora, acessível e segura para o tratamento da infecção pelo novo coronavírus. Mais pesquisas devem ser realizadas para confirmar a efetividade demonstrada nos estudos *in vitro* e para que se estabeleça a dose necessária para a eficácia do medicamento (PEPPERRELL et al., 2020).

A Nitazoxanida é aprovada pelo FDA para o tratamento da Covid-19. O protocolo com a Nitazoxanida e a Azitromicina é potencialmente mais eficaz e seguro do que a utilização da Azitromicina e Hidroxicloroquina e devem ser estudados, inclusive no estágio inicial da doença (KELLENI, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de encontrar uma terapia farmacológica eficaz no tratamento da Covid-19. Dentre os fármacos avaliados nesta revisão, respeitando-se a metodologia proposta, conclui-se que: O Tocilizumabe demonstrou bons resultados na diminuição do quadro febril, na saturação e diminuição do PCR, apresentando boa eficácia e baixa incidência de efeitos adversos.

O Remdesivir foi um dos medicamentos aprovados pelo FDA para o tratamento da Covid-19, sendo um dos mais promissores para o tratamento da doença tanto em fase moderada quanto avançada. Outro fármaco aprovado pelo FDA e que apresentou resultados satisfatórios, além de ser altamente seguro, foi a Nitazoxanida, que possui ação imunomoduladora e inibe a replicação viral, com baixa ocorrência de efeitos adversos.

Entre os benefícios desse medicamento, também estão inclusos a segurança para o tratamento em crianças e o baixo custo. Contudo, pesquisas que estudam a sua viabilidade para esse tratamento têm sido subestimadas e por vezes ignoradas e mais pesquisas devem ser realizadas para confirmar a efetividade demonstrada nos estudos *in vitro* e para que se estabeleça a dose necessária para a eficácia.

Já as aminoquinolinas (Cloroquina e Hidroxicloroquina), não demonstraram

eficácia em reduzir o risco de hospitalização, assim como em diminuir a taxa de mortalidade dos pacientes internados. Além disso, apresentam alta incidência de efeitos adversos. No caso da Hidroxicloroquina, por exemplo, associada à Azitromicina, pode aumentar a mortalidade em pacientes internados.

A Azitromicina, mesmo causando menos efeitos adversos dentro a sua classe, está associada a reações gastrointestinais e cardiovasculares. Apesar de não demonstrar eficácia clínica, pode ter efeito terapêutico em casos de pneumonia bacteriana concomitante a Covid-19.

No caso dos glicocorticóides, foi constatada uma menor taxa de mortalidade nos casos graves, com melhora tecidual e diminuição do quadro inflamatório. Mas alguns efeitos adversos foram observados. Sendo assim, é necessário que haja mais estudos, que comparem os resultados da administração precoce e tardia desses fármacos.

O Lopinavir/Ritonavir apresentou certa eficácia em alguns estudos, sendo considerado um medicamento promissor. No entanto, é um fármaco que apresenta diversas interações medicamentosas e efeitos adversos, sendo necessários mais estudos para que seus efeitos terapêuticos sejam comprovados.

Ainda que muitos medicamentos apresentaram reações e efeitos adversos graves, foram encontrados fármacos altamente promissores para o tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2. Por se tratar de um vírus recente, ainda são necessários mais estudos para que sejam definidos protocolos comprovadamente eficazes ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ALEISSA, M. M. et al. New perspectives on antimicrobial agents: Remdesivir treatment for COVID-19. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n.1, p. 1–18, 2021.

AMUEDO-DORANTES, C. et al. Early adoption of non-pharmaceutical interventions and COVID-19 mortality. **Economics and Human Biology**, v. 42,p. 101003, 2021.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Nitazoxanida**. Eurofarma Laboratórios S.A., São Paulo, 2021. Disponível em: <[Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária\(anvisa.gov.br\)](https://consultas.anvisa.gov.br)> Acesso em: jun. 2021.

BAANG, J. H. et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. **Journal of Infectious**

Diseases, v. 223, n. 1, p. 23–27, 2021.

BECK, B. R. et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 18, p. 784–790, 2020.

BECKER, R. C. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n. 1, p. 43–53, 2020.

BOSI, E. et al. Interferon β -1a (IFN β -1a) in COVID-19 patients (INTERCOP): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, p. 1–11, 2020.

CAO, B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787–1799, 2020.

CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. **The BMJ**, v. 368, 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p.418–423, 2020.

ELAVARASI, A. et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of General Internal Medicine**, v. 35 (11), p. 3308-3314, 2020.

ERICSON-NEILSEN, W.; KAYE, A. D. Steroids: Pharmacology, complications, and practice Delivery Issues. **Ochsner Journal**, v. 14, n. 2, p. 203–207, 2014.

FALAVIGNA, M. et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 166–196, 2020.

FIRTH, A.; PRATHAPAN, P. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 207, n.1127392020, 2020.

FURTADO R. H. M. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **The Lancet**, v. 39, p. 959–67, 2020.

GAMIÑO-ARROYO, A. E. et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 11, p. 1903–1911, 2019.

GREIN, J. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2327–2336, 2020.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, p.1100–1115, 2020.

HASAN S. S. et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress

syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, p. 1-15, 2020.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021.

HUANG, M. et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 4, p. 322–325, 2020.

KASHOUR Z. et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 1-13, 2020.

KELLENI, M. T. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. **Pharmacological Research**, v.157, n. 104874, 2020.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1412–1413, 2020.

LIM, J. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 6, p. 1–6, 2020.

MACHADO, A. B. S. et al. Terapias imunossupressoras no tratamento de COVID-19: uma revisão integrativa da literatura / Immunosuppressive therapies treatments for COVID-19: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3656–3671, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV). **Ministério da Saúde**, p. 1–32, 2020.

MONERIZ, C.; CASTRO-SALGUEDO, C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. **Revista chilena de infectología**, v. 37, n. 3, p. 205–215, 2020.

MORETI, G. V. et al. Nitazoxanida: uma breve revisão inserida no contexto do COVID-19 / Nitazoxanide: a brief review in the context of COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5952–5960, 2021.

OLIVER, M. E.; HINKS, T. S. C. Azithromycin in viral infections. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 2, p. 1–13, 2020.

PEPPERRELL, T. et al. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. **Journal of Virus Eradication**, v. 6, n. 2, p. 52–60, 2020.

RIBEIRO, D. M.; TERRA JÚNIOR, A. T.; CAVALCANTE, E. R. Cloroquina: mecanismos de ação, efeitos colaterais e revisão de estudos sobre seu uso contra o SARS-CoV-2. **South American Sciences**, v. 2(1), n. e2147, 2021.

ROLDAN, E. Q. et al. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines

(chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis?. **Pharmacological Research**, v. 158, n.104904, 2020.

SALEMME, V. C. et al. Análise dos fármacos disponíveis para o tratamento farmacológico de pacientes com Covid-19. **International Journal of Health Management Review**, v. 7, n. 2, 2021.

SOLINAS, C. et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 54, p. 8-23, 2020.

SONG, Z. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, 2019.

TANG, W. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. **The BMJ**, v.369, n. April, p. 1–11, 2020.

U.S. Food and Drug Administration. **Veklury (remdesivir) EUA letter of approval**. Food and Drug Administration, California, 2020. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/137564/download>>. Acesso em: jun. 2021.

WÖLFEL, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 465–469, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO COVID-19 Dashboard. **World Health Organization**, Geneva, 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: abr. 2021.

XU, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 20, p. 10970–10975, 2020.

YAVUZ, S. S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of COVID-19. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, p. 611-619, 2020.

ZHANG, W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. **Clinical Immunology**, v. 214, n. 108393, p. 1-5, 2020.

SOBRE OS AUTORES

AUTOR 1: Farmacêutico pela Escola Superior Multivix, mestrando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha - UVV, com linha de pesquisa em Controle biológico e químico das helmintoses gastrintestinais de Humanos e Animais. Parasitologia e enfermidades parasitárias dos Humanos e Animais. Zoonoses e Saúde Pública. Avaliação de extratos brutos enzimáticos derivados de fungos no controle das helmintoses gastrintestinais. Avaliação de enzimas no controle de helmintos parasitos de Humanos e Animais.