



TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

COVID-19 TREATMENT: CURRENT PROTOCOLS AND FUTURE PROSPECTS

Ana Carolina Pires Ferreira², Samili Matos Garcias Lopes³, Sandra Ribeiro de Moraes⁴, Cristiene Costa Carneiro¹

Submetido em: 20/04/2021

e24251

Aprovado em: 10/05/2021

RESUMO

Considerando a relevância da covid-19 na atualidade, este trabalho teve como objetivo apontar as principais drogas que se tornaram alvo de estudo e uso clínico no tratamento da doença. Foi utilizada a metodologia de revisão narrativa da literatura sobre os tratamentos até então testados para a covid-19, na qual foram reunidos estudos de maior relevância e robustez sobre cada medicamento. Das drogas avaliadas, algumas apresentaram influência positiva no tempo de cura e diminuição dos sintomas causados pela doença. Dentre os medicamentos estudados, o remdesivir foi o de maior destaque, reduzindo o tempo de permanência na UTI e também a taxa de mortalidade. A heparina, apresentou grande influência positiva ligada aos casos com tendência ao desenvolvimento de trombose. A dexametasona demonstrou poder de redução da chance de mortalidade e a ivermectina atuou na redução do tempo de duração da doença. Outras drogas como Azitromicina e Hidroxicloroquina não se mostraram eficazes nos estudos de maior relevância e não foram encontrados dados que justificassem seu uso para o tratamento da Covid-19. Apesar da pouca quantidade de dados que comprovem seu efeito contra a Covid-19, os interferons apresentaram potencial positivo e reduziram o tempo de permanência dos pacientes no hospital. Até o momento, nenhum medicamento específico foi aprovado para tratar a covid-19. O tratamento da doença se concentra principalmente nos cuidados de suporte. Contudo, nossa pesquisa bibliográfica evidenciou que alguns protocolos medicamentosos apresentaram um desfecho positivo quando comparado ao tratamento sem a utilização de nenhum fármaco.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Coronavírus. Tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

Considering the relevance of covid-19 today, this study aimed to point out the main drugs that have become the target of study and clinical use in the treatment of the disease. The literature narrative review methodology on treatments previously tested for covid-19 was used, bringing together the most relevant and robust studies on each drug. Of the drugs evaluated, some had a positive influence on the healing time and reduction of symptoms caused by the disease. Among the drugs studied, remdesivir was the most prominent, reducing the time spent in the ICU and also the mortality rate. Heparin had a great positive influence linked to cases with a tendency to develop thrombosis. Dexamethasone demonstrated the power to reduce the chance of mortality and ivermectin acted in reducing the duration of the disease. Other drugs such as Azithromycin and Hydroxychloroquine have not been shown to be effective in studies of greater relevance and no data has been found to justify their use for the treatment of Covid-19. Despite the small amount of data to prove its effect against Covid-19, have shown positive potential and

² Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.

³ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.

⁴ Professora do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.

¹ Professora do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

reduced the length of stay of patients in the hospital. To date, no specific medications have been approved to treat covid-19. The treatment of the disease focuses mainly on supportive care. However, our bibliographic research has shown that some protocols demonstrate a positive outcome when compared to treatment without the use of any drugs.

KEYWORDS: COVID-19. Coronavirus. Drug treatment.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo patógeno SARS-CoV-2, teve o primeiro relato de seu surgimento em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China¹. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA, extremamente contagioso, pertencente à família dos Coronavírus². Seis cepas desta família de vírus com capacidade de causar doenças em humanos já eram conhecidas, quatro dessas espécies (229E, OC43, NL63 e HKU1) causam sintomas leves como, por exemplo, um resfriado em indivíduos imunocompetentes. As duas outras cepas, SARS-CoV e MERS-CoV, de origem zoonótica, podem causar doenças respiratórias graves com sintomas que variam de leves a fatais³. Indivíduos com idade avançada ou obesos, além dos portadores de doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão e câncer, são mais propensos a evoluírem para o estado grave da doença⁴.

O SARS-CoV-2 utiliza como principal porta de entrada na célula humana a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que está presente em diversas células do corpo humano, dentre elas o epitélio do sistema respiratório⁵. A neuropilin-1 (NRP1), proteína presente em alguns tecidos humanos, também pode permitir a entrada do vírus, além de potencializar a infecção⁶.

Considerando a relevância do tema na atualidade, este trabalho teve por objetivo discutir sobre as principais drogas existentes que se tornaram objeto de estudo em todo o mundo após início da pandemia. Através de informações acerca de cada droga, foram apontados dados relacionados aos motivos que levaram ao uso dessas drogas como possível tratamento para a nova doença, incluindo a discussão de estudos clínicos *in vitro* e *in vivo* de maior relevância já concluídos até o momento.

AZITROMICINA E HIDROXICLOROQUINA

A Azitromicina (AZT), um antibiótico macrolídico de amplo espectro com propriedades anti-inflamatórias, é capaz de atuar em diversos tipos de infecção, dentre elas a respiratória⁷. Sua ação contra vírus envolve a inibição da síntese proteica na célula, além disso, o medicamento possui fácil acesso aos locais da infecção chegando lá em alta concentração disponível⁸. Inicialmente seu uso foi testado concomitantemente à hidroxicloroquina (HCQ), droga que mostrou potencial de ação *in vitro* contra o Coronavírus e possui alta afinidade de ligação aos ácidos siálicos e gangliosídeos presentes na superfície da célula hospedeira, que também são portas de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

entrada do vírus, impedindo que a proteína S se ligue às membranas celulares⁹. Apesar dos resultados *in vitro* demonstrarem potencial, ensaios clínicos *in vivo* não foram capazes de comprovar efeitos benéficos da HCQ contra a progressão da COVID-19, tanto administrada individualmente quanto associada a outro medicamento¹⁰.

Segundo pesquisa conduzida por Cavalcanti¹¹, com 504 pacientes hospitalizados que testaram positivo para a doença, o uso de HCQ, tanto sozinha quanto associada à AZT, não melhorou o quadro clínico em 15 dias em comparação com o tratamento padrão (oxigenação suplementar, ventilação não invasiva e invasiva e outros). Furtado et al.¹² estudaram a eficácia individual da AZT comparada ao placebo, no Brasil, em 397 pacientes portadores do SARS-CoV-2 com síndrome respiratória aguda grave. Apesar das poucas diferenças de resultado, não houve nenhuma melhora significativa que atestasse a eficácia do medicamento no tratamento da doença. Em um grande ensaio clínico denominado “Recovery”, Horby e Landray¹³ também concluíram que não houve nenhum benefício que justificasse o uso de AZT no tratamento da doença.

REMDESIVIR

O antiviral Remdesivir (RDV) GS-5734 é um fármaco de amplo espectro, análogo da adenosina, com eficácia *in vitro* comprovada contra vírus de RNA. O pró-fármaco monofosforamidato foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de Ebola Vírus (EBOV) além de outros filovírus¹⁴. Análogos de nucleotídeos têm como alvo a replicação viral, particularmente o DNA viral ou RNA polimerase, tendo sucesso em múltiplas infecções virais. O RDV possui um amplo espectro antiviral e demonstrou atividade também contra o SARS-CoV-2. O novo coronavírus possui em sua estrutura um RNA envelopado de fita única e positiva, o mecanismo de ação da droga inclui a interferência na polimerase nsp12, sendo esta, a polimerase principal da réplica do coronavírus. Através desse mecanismo o fármaco inibe efetivamente a replicação do RNA causando um atraso na cadeia de terminação e este término prematuro da síntese de RNA impede a formação de novos vírions¹⁵.

A molécula de RDV sofre ativação celular passando para a forma trifosfato formando o Remdesivir Trifosfato (RDVTP). Esta forma ativada mostrou capacidade de inibir RNA polimerases dependentes de RNA (RdRp) de vírus sincicial respiratório¹⁶. Além disso, o medicamento se mostrou o único da classe antiviral capaz de reduzir significativamente a patologia pulmonar¹⁷. A eficácia do medicamento pode ser comprometida de acordo com a via de administração escolhida¹⁸.

Beigel, Tomashek e Dodd¹⁹ estudaram a eficácia de RDV, em 1.062 pacientes em um estudo duplo-cego randomizado. Concluíram que o RDV possui influência positiva reduzindo o tempo de recuperação de pacientes com estado grave da COVID-19. Não foi possível constatar influência relevante em pacientes no estado leve a moderado²⁰. De acordo com Goldman et al.²¹



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

não existe significância clínica que justifique o uso de RDV pelo dobro do período ao comparar a administração do medicamento por um período de 5 ou 10 dias.

Outros antivirais também vêm sendo estudados, como Liponavir (LPV) e Ritonavir (RTV), porém ainda não há comprovações dos seus benefícios. Ao comparar a eficácia terapêutica dos antivirais com o RDV¹⁷. Cao B et al.²² verificaram que o tratamento com o medicamento associado ao RTV ou LPV não demonstrou uma melhora clínica significativa em pacientes em estado grave da COVID-19.

HEPARINA

A infecção pelo vírus leva à ativação da cascata de coagulação devido a um desequilíbrio entre a função plaquetária, os mecanismos reguladores da coagulação e a fibrinólise, levando a uma alta incidência de eventos tromboembólicos²³. Há relatos de pacientes com alterações neurológicas, hepáticas e renais, que podem estar relacionadas à sepse e à coagulopatia²⁴.

Além dos seus benefícios anticoagulantes já conhecidos, a heparina mostrou propriedades anti-inflamatórias e capacidade antiviral ao inibir a invasão celular pelo SARS-CoV-2 em até 70% ao interagir com a proteína de pico S do patógeno²⁵. A droga tem sido utilizada em ambiente hospitalar para auxiliar nos quadros de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) associada à COVID-19, devido ao seu poder de diminuir a viscosidade do sangue e formação de microtrombos em pequenos vasos pulmonares. Por se tratar de um medicamento de baixo peso molecular, seu uso demonstrou influência significativa na melhora do quadro de pacientes com alto nível de dímero D (indicador de alterações trombolíticas). Além disso, houve diminuição da mortalidade nos casos graves da COVID-19 associada à coagulopatia, além da melhora prognóstica dos pacientes²⁶.

Pacientes no estado grave da doença, apresentam vazamento de fluidos através da barreira endotelial, e em estado fisiológico normal, o glicocálix endotelial impede que haja o vazamento de proteínas no corpo humano. Mediante a perda dessa barreira, ocorre vazamentos através dos vasos sanguíneos, levando a complicações renais e pulmonares. A heparina, funciona como barreira mediante comprometimento ou perda dessa função²⁷.

Um estudo observacional realizado na França com o objetivo de avaliar o risco de trombose em pacientes no estado grave da COVID-19, evidenciou que a embolia pulmonar é uma das principais complicações trombóticas nos pacientes portadores da doença. A evidência de que a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 é maior que nos casos em que o paciente não possui COVID-19 foi mostrada através da comparação dos resultados entre pacientes com COVID-19 + SDRA (11,7%) e pacientes com SDRA não portadores da COVID-19 (2,1%), foram observados ainda diferenças significativas nos parâmetros de coagulação entre os dois grupos²⁸.

A dose indicada da droga para a trombopprofilaxia dos pacientes com COVID-19 foi avaliada em um estudo observacional realizado na Itália em 105 pacientes hospitalizados. Todos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

os pacientes estudados estavam com pneumonia e 63,8% deles estavam no estado grave da COVID-19. Nenhum dos pacientes em questão apresentou hemorragia fatal. Apesar da necessidade de maiores dados comprobatórios para garantir sua eficácia no tratamento da COVID-19, estudos demonstram que seu uso está associado a melhoras e redução na taxa de sangramento. Ao comparar os resultados entre os dois grupos, observou-se que apesar de não haver aumento do sangramento, os pacientes com idade acima de 85 anos tiveram uma mortalidade maior (40% vs 13,3%), contudo o medicamento não apresenta maiores riscos se utilizado em pacientes idosos²⁹.

IVERMECTINA

A ivermectina (IVM) é um anti-helmíntico que atua nos receptores GABA_A R (ácido γ-aminobutírico) ativando os canais de cloro comediados pelo glutamato (gluClR)³⁰. Ela reduz a síntese de RNA genômico e antígenômico e regula negativamente a expressão da proteína viral³¹. Também atua contra vírus de RNA de fita simples positivo como vírus da dengue³². Em testes *in vitro* se mostrou eficaz mediante a administração de apenas uma dose do medicamento e em testes *in vivo* a molécula se mostrou uma potente arma para prevenir a progressão da COVID-19 para o estado grave, além de diminuir o risco de transmissão³³.

A IVM mostrou potencial de redução do tempo de duração da doença em um curso de 5 dias quando comparada com placebo³⁴. Ao avaliar sua eficácia comparada aos medicamentos Doxiciclina associado com a HCQ, a IVM mostrou influência positiva sobre o SARS-CoV-2, além de apresentar menos eventos adversos quando comparado aos outros medicamentos em estudo³⁵. A droga mostrou ação positiva tanto em pacientes com SDRA quanto em casos mais leves da infecção, além de diminuir as complicações causadas pelo vírus³⁶. Pacientes que receberam o tratamento IVM tiveram melhoras significativas em comparação ao grupo que receberam somente o tratamento com HCQ+AZT³⁷.

DEXAMETASONA

Os corticosteroides em geral inibem a ação de muitas moléculas ligadas à pneumonia associada à inflamação. Agem atravessando a membrana da célula hospedeira e se ligando aos receptores de glicocorticoides presentes no citoplasma celular, iniciando uma série de respostas celulares imunes, levando à supressão de citocinas pró-inflamatórias³⁸. Pacientes no estado grave da doença apresentaram níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα, citocinas que podem estar associadas com progressão da COVID-19³⁹.

Os pesquisadores Horby e Landray¹³ afirmaram que “A dexametasona é o primeiro fármaco que demonstrou melhorar a sobrevivência na COVID-19. Este é um resultado extremamente bem-vindo. O benefício na sobrevivência é claro, é substancial em doentes suficientemente graves para necessitarem de oxigênio, pelo que a dexametasona deve agora se



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

tornar o tratamento-padrão para estes doentes. A dexametasona é barata, facilmente acessível e pode ser usada de forma imediata para salvar vidas em todo o mundo”.

Em um ensaio clínico realizado na Espanha, o efeito da dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 evidenciou que a administração precoce de dexametasona foi capaz de reduzir a duração da ventilação mecânica e a mortalidade nos pacientes com SDRA⁴⁰.

INTERFERONS

Além de atuarem sobre processos celulares e agirem nos elementos do sistema imunológico durante o ataque de defesa a um organismo estranho os IFN possuem também a capacidade antiproliferativa sobre as células em mitose⁴¹. Possuem grande capacidade de inibir vírus, o que contribui para o possível efeito contra o SARS-CoV-2. Dados demonstraram a capacidade do IFN α /2b acelerar o processo de expulsão do vírus nas vias aéreas e diminuir os níveis dos biomarcadores inflamatório IL-6 e a proteína C. Foi realizado um estudo com 77 participantes que foram divididos em 3 grupos, grupo A= IFN- α 2b (n=07), grupo B= Arbidol (ARB) (n=24), grupo C= IFN- α 2b mais ARB (46), no qual foi administrado 1ml de IFN α /2b ou 200mg de ARB ao dia. Ao avaliar os resultados deste ensaio, foi observado que o tratamento com IFN α /2b melhorou significativamente o quadro dos pacientes com ou sem a utilização do ARD e acelerou a depuração viral em cerca de 7 dias quando comparado ao tratamento com ARB⁴². A droga apresentou uma redução significativa na mortalidade⁴³. Pareda et al.⁴⁴ avaliaram a influência dos IFN no tempo de permanência no hospital nos pacientes infectados com COVID-19. Os dados das análises feitas, evidenciaram que houve melhora no tratamento dos pacientes e diminuição do tempo de permanência nos leitos hospitalares, aumentando a probabilidade de sobrevivência dos pacientes quando comparado a outros medicamentos.

DISCUSSÃO

Apesar das comprovações *in vitro* quanto a eficácia da azitromicina e hidroxiquina, não existem dados clínicos que atestam sua eficácia *in vivo* contra a COVID-19, tanto administradas individualmente quanto associadas entre si¹⁰. O uso da droga não é indicado, pois além da enorme gama de efeitos colaterais atrelados ao seu uso, não há benefícios que justifiquem os riscos.

Ao contrário dos medicamentos anteriormente citados, o antiviral Remdesivir, se mostrou bastante promissor nos ensaios realizados, apresentando influência positiva no tratamento em pacientes no estado grave da doença durante um curto período de tratamento. Entretanto, a droga não apresentou influência nos pacientes em estado leve a moderado²¹. Além da capacidade de redução da carga viral, do processo patológico e também da transmissão por contato direto, o medicamento apresentou impacto significativo no tempo de permanência na UTI dos infectados com o vírus e redução da taxa de mortalidade¹⁹. Ao ser estudado em associação com outros medicamentos também da classe dos antivirais (Liponavir ou Ritonavir), a droga não apresentou



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

influência¹⁷. Vale ressaltar, que apesar da falta de comprovação científica com estudos clínicos maiores, o RDV foi o primeiro medicamento que teve seu uso aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em outubro de 2020 para ser utilizado nos hospitais em determinados pacientes auxiliando no tratamento da COVID-19, pois o medicamento demonstrou impacto positivo no tempo de recuperação dos pacientes⁴⁵. Em março de 2021, a agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) também aprovou o uso do antiviral no país⁴⁶.

Considerando que muitos pacientes com COVID-19 apresentaram forte tendência à ativação da cascata de coagulação resultando na formação de microtrombos nos vasos pulmonares, a utilização precoce da terapia anticoagulante se mostrou benéfica devido ao seu poder de redução da coagulopatia reduzindo as chances de formação de microtrombos e possíveis danos aos órgãos. Embora a relação risco-benefício não esteja estabelecida, a Heparina teve seu uso recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e vem sendo utilizado profilaticamente no combate à COVID-19⁴⁷. A droga apresentou vantagens no tratamento da doença nos estudos clínicos realizados, demonstrando redução de sangramento quando administrada nos pacientes acima de 18 anos, apesar dos dados demonstrarem que a taxa de mortalidade em pacientes com idade acima de 85 anos foi maior, a droga não apresenta riscos comprovados para idosos dessa faixa etária, portanto o benefício da redução do sangramento com redução nas chances de eventos trombóticos com possibilidade de sobrevivência à doença prevalece.

Ao observar os resultados dos estudos *in vivo* e *in vitro* da Ivermectina, notamos que a sua utilização resulta na diminuição da carga viral no organismo dos pacientes com COVID-19, consequentemente melhorando seu quadro clínico, fazendo com que o tempo de tratamento seja reduzido. A droga também demonstrou poder de aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes em estado grave, diminuindo a taxa de mortalidade e melhorando a qualidade do tratamento. Devido ao seu perfil de baixa toxicidade, a IVM apresenta a opção de alternar a dose ajustando conforme necessidade apresentada sem provocar efeitos tóxicos graves nos pacientes. Não houve relatos de eventos graves relacionados ao uso do medicamento. Apesar da necessidade de mais estudos que comprovem a eficácia de IVM para COVID-19, os dados que existem até o momento mostram que esta molécula pode ser promissora em relação a terapia medicamentosa contra a COVID-19^{36,37}.

Embora o foco principal para tratamento da COVID-19 sejam os medicamentos com alguma ação antiviral, a dexametasona, um corticosteroide usado em uma ampla gama de condições por seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores também ocupou um espaço importante nos estudos. De acordo com descobertas preliminares compartilhadas pela *World Health Organization* (WHO), os pacientes que receberam o tratamento juntamente com ventilação mecânica, tiveram a chance de mortalidade reduzida em cerca de um terço, e para pacientes que receberam apenas oxigênio, a mortalidade foi reduzida em cerca de um quinto⁴⁸. Em pacientes hospitalizados com COVID-19, a dexametasona reduziu em 28 dias mortalidade entre aqueles



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

que recebem ventilação mecânica invasiva ou oxigênio na randomização, mas não entre os pacientes que não receberam suporte respiratório¹³. Apesar das incertezas acerca do seu uso, alguns estudos mostraram que a dexametasona tem influência positiva em casos graves quando utilizada com apoio de oxigenação, já o uso sozinho da droga demonstrou incertezas e foi associado ao aumento da mortalidade. Sendo assim, a dexametasona aparentou ser uma opção insegura se administrada sem suporte adicional nos pacientes, podendo vir a ser considerada uma alternativa perigosa nessas situações. Os efeitos benéficos dos glicocorticoides para pacientes com COVID-19 ainda estão sendo estudados e confirmados.

Os medicamentos biológicos também demonstraram influência na melhora dos pacientes que utilizaram Interferons durante o tratamento da COVID-19. Apesar da pouca existência de dados comprobatórios, sua influência positiva foi evidenciada, os estudos existentes mostraram que o uso dos interferons tem intervenção positiva na qualidade do tratamento dos pacientes diminuindo o tempo de permanência nos hospitais, o tempo de internações em UTI's e também a necessidade de utilizar aparelhos respiratórios. É importante ressaltar que os IFN diminuíram significativamente o número de óbitos relacionados à COVID-19⁴⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas das drogas avaliadas nesta revisão demonstraram capacidade de minimizar alguns efeitos característicos da doença de forma consideravelmente relevante e teve seu uso autorizado por agências regulatórias internacionais e também do Brasil. Porém, vale ressaltar que nenhuma exerceu papel fundamental no tratamento de forma completa e individual. Para constatar de fato as vantagens apresentadas pelos medicamentos pesquisados, serão necessários mais estudos e com maior número de pacientes. Entretanto, mesmo na ausência de dados robustos que assegurem a eficácia dessas drogas já testadas para COVID-19, os estudos feitos até aqui mostram que o tratamento precoce com alguns desses medicamentos, e o uso de alguns deles nos estágios mais avançados da doença, ajudam a salvar mais vidas quando comparado ao tratamento sem nenhuma farmacoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:727-33.
2. Chan JF, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
3. Benavides RAH, Peña LIC, Yzarra LAH, Ruiz JM, Ramos TNR, Bejarano NEP, et al. Coronavirus: una extensa familia de virus. *Revista Ciencia Norandina*. 2020;3(1):73-83.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA Network*. 2020;323(13):1239-1242.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

5. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of sars-cov-2 entry by using human ECA2. *Cell*. 2020;181(4):894–904.
6. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates sars-cov-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020; abd2985:1-3.
7. Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J Express*. 2014;1-12.
8. Retallack H, Lullob ED, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *PNAS*. 2016;113(50):14408-14413.
9. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet*. 2003;3(11):722-727.
10. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
11. Cavalcanti AB. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041-2052.
12. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, 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. *Lancet*. 2020;396(10256):959-967.
13. Horby PW, Landray MJ. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
14. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva S, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against ebola virus in rhesus monkeys. *Letter*. 2016;531:381-405.
15. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *American Society for Microbiology*. 2018;9:00221-18.
16. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from middle east respiratory syndrome coronavirus. *JBC Papers in Press*. 2020;1-13.
17. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
18. Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS Latest Articles*. 2020;117(12):6771-6776.
19. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-1826.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

20. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057.
21. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2015301
22. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with Severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
23. McCray Jr. PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Manzel L, et al. Lethal Infection of K18-hECA2 Mice Infected with Severe Acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology*. 2020; DOI: 10.1128/JVI.02012-06.
24. Zhang J, Song Y, Shan B, He M, Ren Q, Zeng Y, et al. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Impact Journals*. 2018;9(2):2208-2219.
25. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Guimond SE, et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *Biorxiv*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>.
26. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094-1099.
27. Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, Mast Q, Vlag JVD. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:2352-3964.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1089-1098.
29. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, Mucci L, Mainquà P, Polenta A, et Al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;51:286–292.
30. Atif M, Estrada-Mondragon A, Nguyen B, Lynch JW, Keramidas A. Effects of glutamate and ivermectin on single glutamate-gated chloride channels of the parasitic nematode *H. contortus*. *PLoS Pathog*. 2017;13(10):1006663.
31. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bepalov M, Hanski L, Wennerberg K, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against Chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*. 2016; DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.012.
32. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem*. 2012;443:851-856.
33. Caly L, Drucea JD, Cattona MG, Jansb DA, Wagstaffb KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of sars-cov-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

34. Ahmed S, Karima MM, Rossa AG, Hossaina MS, Clemensa JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Disease*. 2020;103:214-216.
35. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on covid19 patients. *Research Square*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
36. Chaccour C, Casellas A, Matteo AB, Pineda I, Fernandez-Montero A, Castillo PR, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial. *Research Square*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-116547/v1>
37. Gorial FL, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, Almashhadani M, Aljabory AM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
38. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711–23.
39. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506.
40. Villar J, Ferrando M, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;8(3):267-276.
41. Nodarse-Cuní H, López-Saura PA. Cuban interferon alpha-2b. Thirty years as an effective and safe drug. *Biotechnol Aplicada*. 2017;34(1):1027-2852.
42. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1061.
43. Monfared ED, Khalili HRH, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and Safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *American Society for Microbiology*. 2020;64:(9)e01061-20.
44. Pareda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, Lopez LDR, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2020;40(12):578-588.
45. Food and Drug Administration. FDA Approved First Treatment for COVID-19. [acesso em: 2021 mar.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-COVID-19>.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus. [acesso em: 2021 mar.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus>.
47. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: December 30, 2020. [acesso em: 2021 mar.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-30-2020>.
48. World Health Organization. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. [acesso em: 2021 mar.]. Disponível em:



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

TRATAMENTO DA COVID-19: PROTOCOLOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS
Cristiene Costa Carneiro, Ana Carolina Pires Ferreira, Samili Matos Garcias Lopes, Sandra Ribeiro de Moraes

www.who.int/news/item/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-COVID-19-patients.