

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Marcelo Sportitsch

**REVISÃO DE
TRATAMENTOS
FARMACOLÓGICOS PARA
COMPLICAÇÕES DA COVID-
19**

Rio de Janeiro

2023

MARCELO SPORTITSCH

**REVISÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA
COMPLICAÇÕES DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof Dr Murilo Marinho
Carvalho Lima

Rio de Janeiro
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Elaborada por Bibliotecária

S Sportitsch, Marcelo Silva

Revisão de tratamentos farmacológicos para complicações da
COVID-19

48f.

Orientador: Prof. Dr. Murilo
Marinho Carvalho Lima

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) –
Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2023.

1. Terapêutica. 2. Tratamento. 3. COVID-19. I. Instituto Federal
do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Carvalho Lima, Murilo
Marinho.

COBIB/CReal CDU

MARCELO SPORTITSCH

REVISÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA COMPLICAÇÕES DA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 07/07/2023.

Banca Examinadora

Prof Dr Murilo Marinho Carvalho Lima

(Orientador – IFRJ / *Campus* Realengo)

Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro

(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Profª Drª Aline Aline Damaico de Azevedo
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro
2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais que me forneceram toda a estrutura e o carinho necessário para enfrentar todas as etapas da vida, a minha família no geral, a todos os colegas que eu conheci na faculdade e aos meus professores que ajudaram na minha formação e me passaram todo o conhecimento necessário para finalizar o curso e principalmente para o resto da minha vida.

Gostaria de agradecer especificamente ao meu orientador o professor Dr. Murilo Marinho Carvalho Lima que me ensinou e orientou não só no TCC, mas no decorrer do curso desde as primeiras matérias de química orgânica até a elaboração deste trabalho e a minha banca composta pelas professoras doutoras Mariana Martins Gomes Pinheiro e Aline Damaico de Azevedo que também contribuíram muito para a minha formação acadêmica e para o meu futuro seja no trabalho seja na vida no geral.

Silva, Marcelo. Revisão de tratamentos farmacológicos para complicações da covid-19. 48 p. Trabalho de conclusão de curso, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Cidade, RJ, 2023.

RESUMO

Existem muitas pesquisas sobre fármacos para combater diretamente a sars-CoV-2, e sobre a prevenção (vacinas, boas práticas de isolamento, proteção) porém nos casos que a doença avança para quadros graves, os procedimentos para o tratamento sintomático da doença são tão ou até mais importantes, tratamentos que vão desde o combate direto contra a estrutura do vírus e contra os seus sintomas até a utilização de plasma com anticorpos, com o avanço dos estudos é possível perceber que existem certas diretrizes para o tratamento da Covid-19 sendo desenvolvidas pelo Ministério da Saúde. A pandemia levou os sistemas de saúde no mundo e principalmente no Brasil ao seu limite, devido à alta capacidade de transmissão da Covid-19 que se espalha principalmente por gotículas da saliva ou por superfícies contaminadas com isso foi necessário a promoção de fármacos que já estavam aprovados no mercado para ocorrer o combate as complicações da Covid-19 que por mais que sejam raras afetando apenas 5% dos casos, a alta virulência do vírus e o rápido avanço das complicações clínicas nestes casos que necessitam de internações e até intervenções como oxigenação não invasiva ou invasiva levaram os hospitais ao limite da sua capacidade podendo ocorrer até casos de colapso no sistema de saúde com a falta de medicamentos e/ou falta de leitos, a necessidade rápida destes fármacos causaram atritos entre a população, especialistas e até entre os membros do Ministério da Saúde levando ao uso de fármacos de maneira indiscriminada pela população, o objetivo desta revisão é discutir sobre os medicamentos promovidos para o tratamento e analisados pelo Ministério da Saúde focando nas diretrizes federais.

Palavras-chave: Covid-19. Fármacos. Diretrizes. Brasil.

Silva, Marcelo. Revisão de tratamentos farmacológicos para complicações do COVID-19. 48 p. Trabalho de conclusão de curso, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Cidade, RJ, 2023

ABSTRACT

There is a lot of research on drugs to directly combat SARS-CoV-2, and on prevention (vaccines, good isolation practices, protection) but in cases where the disease progresses to serious conditions, the procedures for the symptomatic treatment of the disease are so or even more important, treatments ranging from direct combat against the structure of the virus and against its symptoms to the use of plasma with antibodies, with the advancement of studies it is possible to realize that there are certain guidelines for the treatment of Covid-19 being developed by the Ministry of Health. The pandemic has pushed health systems around the world and especially in Brazil to their limits, due to the high transmission capacity of Covid-19, which spreads mainly through droplets of saliva or surfaces contaminated with this, it was necessary to promote drugs that were already available. approved on the market to combat the complications of Covid-19, which, however rare they are, affecting only 5% of cases, the high virulence of the virus and the rapid advance of clinical complications in these cases that require hospitalization and even interventions such as oxygenation do not invasive or invasive led hospitals to the limit of their capacity, and even cases of collapse in the health system could occur with the lack of medicines and/or lack of beds, the rapid need for these drugs caused friction between the population, specialists and even among members of the Ministry of Health leading to the indiscriminate use of drugs by the population, the objective of this review is to discuss about the drugs promoted for the treatment and analyzed by the Ministry of Health focusing on the federal guidelines.

Key words: Covid-19. Drugs. Guidelines. Brazil

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE 2	Enzima Conversora de Angiotensina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATF	Australia Task Force
ATIII	Antitrombina III
BRA	Bloqueadores de Receptor de Angiotensina
ECMO	Oxigenação por Membrana Extra Corpórea
ECR	Estudo Clínico Randomizado
ERS	European Respiratory Society
CLCR	Clarence de Creatinina
CNAF	Cânula Nasal de Alto Fluxo
HCQ	Hidroxicloroquina
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IGG	Imunoglobulina G
IGM	Imunoglobulina M
JAK	Janus Quinase
NIH	National Institutes of Health
RT-PCR	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia
TSAT	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
TdP	Arritmia Torsades de Pointes
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMPPSS2	protease transmembrana serina 2
TAP	Tempo de Protombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TEV	Tromboembolismo Venoso
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
SC-2	Sars-CoV-2
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Não Invasiva
SRAG	Síndrome Respiratoria Aguda
WHO	World health Organization

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Estrutura do Sars-CoV-2
- Figura 2. Fluxograma para atendimento do paciente com sintomas respiratórios.
- Figura 3. Estrutura do Baricitinibe
- Figura 4. Estrutura da Hidroxicloroquina
- Figura 5. Estrutura da Colchicina
- Figura 6. Estrutura do primeiro fármaco de escolha, Dexametasona
- Figura 7. Estrutura da Ivermectina
- Figura 8. Estrutura do Lopinavir
- Figura 9. Estrutura do Remdesivir
- Figura 10. Estrutura proteica do Tocilizumabe
- Figura 11. Estrutura da Azitromicina
- Figura 12: Cascata de coagulação induzida pelo SARS-CoV-2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1. O VÍRUS.....	12
1.2 TRASSMISSÃO.....	13
1.3 DIAGNOSTICO E DETECÇÃO	14
1.4 SINTOMAS/POSSÍVEL AGRAVAMENTO DA INFECÇÃO	16
1.5 OBJETIVOS	19
1.5.1 OBJETIVO GERAL.....	19
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
1.6 METODOLOGIA	19
2 DESENVOLVIMENTO	20
2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
2.2 ABORDAGEM FARMACOLÓGICA	21
2.2.1 BARICITINIBE:	21
2.2.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA	23
2.2.3 COLCHICINA	25
2.2.4 GLICORTICOIDES:.....	26
2.2.6 LOPINAVIR+RITONAVIR	29
2.2.7 PLASMA CONVALESCENTE	30
2.2.8 REMDESIVIR.....	31
2.2.9 TOCILIZUMABE	32
2.2.10 AZITROMICINA	34
2.2.11 ANTICOAGULANTE	35
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma síndrome respiratória que pode evoluir para quadros agudos e/ou graves causada pelo vírus Sars-CoV-2 identificado pela primeira vez em Wuhan, China em dezembro de 2019, logo no início de 2020 ocorreu uma escalada global no número de casos e em 30 de Janeiro de 2020 a organização mundial da saúde (OMS) decretou o surto da doença como uma emergência de saúde pública que em 11 de março de 2020 foi decretada para pandemia, no cenário nacional, o primeiro caso foi identificado em 11 de março de 2020. No Brasil, até 16 de novembro de 2022, 34.938.073 casos e 688.764 óbitos foram confirmados sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 16.625,5 casos por 100.000 habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 327,8 óbitos por 100.000 habitantes (CONITEC, 2022).

A maior parte dos casos de COVID-19 são relativamente leves, muitos até assintomáticos, porém esta ausência de sintomas na maioria da população junto do fato de que o vírus se espalha rapidamente faz com que o vírus se torne uma emergência de saúde pública, nos casos em que ocorre complicações notáveis, o avanço para o paciente ir para a UTI ou para óbito são notavelmente rápidos podendo ser necessário oxigenoterapia e sedação nos casos mais complexos pacientes com quadro de SRAG causado por pneumonia viral, em muitos casos apresentam aumento de frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse e choque séptico, falência múltipla de órgãos incluindo lesão renal e lesão cardíaca (BRASIL, 2021).

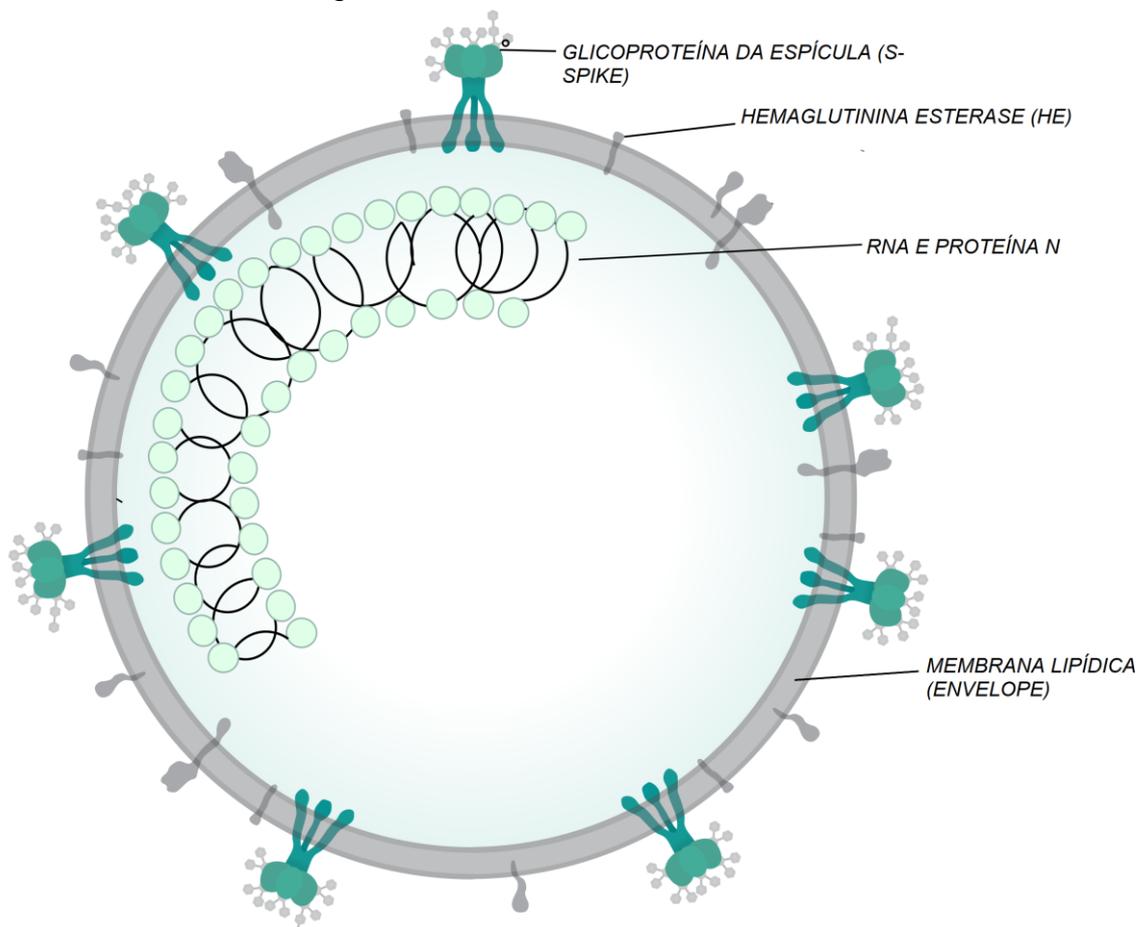
Observando o rápido avanço da Covid-19 o Ministério da Saúde desenvolveu diretrizes para o combate da Covid-19, em 2020 devido à falta de ensaios clínicos que confirmassem a eficácia dos possíveis fármacos e o caráter emergencial da situação, recomendou-se a utilização de fármacos como a Hidroxicloroquina combinada com Azitromicina sendo esta combinação conhecida como “kit-Covid” sendo que a hidroxicloroquina logo depois poderia ser substituída pela Ivermectina, o fato do Brasil produzir estes medicamentos gastando pouco e a presença dos mesmos no SUS fez com que este “kit” fosse utilizado de maneira indiscriminada pela população mesmo após a confirmação de falta de evidências de eficácia provada pelos estudos de ensaio clínico organizados pela OMS.

Será realizada uma revisão bibliográfica do tratamento farmacológico em pacientes que necessitam de intervenção médica já que a doença quando avança para quadros mais graves acaba necessitando do uso de múltiplos fármacos de diferentes tipos de classes como antibióticos, anticoagulantes, anti-inflamatórios, as diretrizes do Ministério da Saúde vão ser as mais utilizadas pois elas contam com uma visão mais ampla dos medicamentos e tratamentos utilizados no tratamento da COVID-19 no Brasil.

1.1. O VÍRUS

Estrutura do Vírus Sars-CoV-2 que causa a COVID-19, sua estrutura é relativamente simples sendo sua estrutura básica composta por uma membrana lipídica, Hemaglutinina Esterase que é uma proteína de envelope e a Glicoproteína da Espícula (S-SPIKE) que é mediada pela ACE2, o seu interior conta com o seu RNA e proteína N.

Figura 1: Estrutura do Sars-CoV-2



Fonte: Adaptado de Martin et al (2020).

Análises do genoma viral revelaram que o SARS-CoV-2 é filogeneticamente próximo ao coronavírus SARS que causou um surto viral em 2002 em cerca de 80% de identidade de sequência, sendo um vírus envelopado, ssRNA+ (fita simples) que pertence à família coronaviridae que tem este nome devido a sua semelhança com uma coroa ao ser visualizado na microscopia óptica (ZUIL, 2021).

É encontrado em diversos mamíferos e pássaros, certas espécies como a 229E, OC43, NL63 e HKU1 são conhecidos agentes etiológicos do resfriado comum, porém outras espécies são conhecidas por causar emergências sanitárias de nível mundial devido a sua alta capacidade de transmissão e aos seus sintomas que podem ser apenas um leve quadro inflamatório até a SRAG, casos mais críticos podem ter múltipla falência de órgãos e pneumonia (FERREIRA, 2020).

1.2 TRANSMISSÃO

O SARS-CoV-2 tem alta capacidade de transmissão que ocorre por contato próximo entre pessoas geralmente por pequenas gotículas de saliva ou muco do nariz, produzidos principalmente pela tosse, espirros ou pela fala sendo o contato próximo a maneira mais comum de infecção, a segunda possível forma de contágio ocorre ao tocar em uma superfície contaminada e logo após o contato tocar em olhos, boca ou nariz, a propagação do vírus é mais contagiosa durante os três primeiros dias de início dos sintomas porém a propagação do vírus pode ocorrer também em casos assintomáticos e estágios posteriores (NETO, 2020).

A infecção se dá primariamente no trato respiratório superior, além da patogenicidade e virulência, o SARS-CoV-2 tem considerável persistência no meio ambiente, conta com meia vida de 7 horas, porém foi observada a viabilidade de contaminação em objetos ou superfícies de 5 horas até 7 dias, considerando umidade e temperatura similar a ambientes domiciliares, laboratoriais e hospitalares (DE AMORIM, et al 2021).

A entrada na célula pelo SC-2 ocorre via geralmente ocorre por meio de um mecanismo de fusão de membrana ou endocitose, mediado por um receptor presente na superfície celular. No caso do SARS-CoV-2, o receptor da enzima conversora de

angiotensina (ACE2) é a principal via de entrada do vírus. Este receptor é expresso em 80% nas células alveolares pulmonares tipo II, mas também na mucosa nasal, trato respiratório superior, endotélio vascular, tecidos cardíaco, renal e digestivo. A serina protease TMPRSS2, que é altamente expressa por células endoteliais nos tratos respiratório e digestivo, também parece desempenhar um papel importante como co-receptor do vírus. Após a internalização, a partícula viral encontra-se em um vacúolo intracelular (endossomo) que se acidificará progressivamente por uma bomba de prótons. Em geral, os vírus internalizados transitam por esses compartimentos ácidos (pH 6,0 a 4,5), antes de sair por mecanismos complexos, como a fusão da membrana do envelope viral com a membrana endossomal, seguida da expulsão do capsídeo viral para o citoplasma da célula. O RNA viral irá então replicar e produzir as proteínas necessárias para reconstituir as proteínas do nucleocapsídeo viral, espícula e envelope lipídico. A maturação das proteínas virais ocorrerá por meio de proteases, enquanto o RNA viral será produzido pela intervenção de uma RNA polimerase. A montagem de proteínas virais e RNA viral resultará na formação de vírions maduros que deixarão a célula por exocitose antes de infectar outras células (COUVR et al, 2021).

1.3 DIAGNOSTICO E DETECÇÃO

Como a COVID-19 é silenciosa, tem alta virulência e quando apresenta sintomas na maior parte dos casos os mesmos são parecidos com outras patologias, principalmente alergias e outras viroses comuns como a influenza, o hospital Alemão Oswaldo Cruz elaborou esta tabela com grupos de pacientes que possivelmente podem estar infectados com a COVID-19, o Ministério da Saúde utilizou esta tabela na pandemia para a realização de exames e diagnósticos que detectam a COVID-19 e quaisquer complicações.

Figura 2: Fluxograma para atendimento do paciente com sintomas respiratórios.

Fatores de risco para complicações clínicas	Sintomas respiratórios	
	Trato respiratório superior	Trato respiratório inferior
Alto risco	Grupo B	Grupo D
Baixo risco	Grupo A	Grupo C

<p>GRUPO B Alto risco /Trato respiratório superior</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oximetria de pulso • TC de Tórax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno. • Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma 	<p>GRUPO D Alto risco/ Trato respiratório inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar oximetria de pulso • TC de Torax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma • Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado; • Antibiótico se sinais de sepse. • Internação hospitalar recomendada
<p>GRUPO A Baixo risco/ Trato respiratório superior</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar oximetria de pulso • Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno. • Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma 	<p>GRUPO C Baixo Risco/ Trato respiratório inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar oximetria de pulso • TC de Torax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma • Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado; • Antibiótico se sinais de sepse • Internação hospitalar recomendada

Fonte: Ministério da Saúde SCTIE (2020).

A detecção e o diagnóstico rápido e correto para a COVID-19 é crucial para o monitoramento (principalmente no caso de pandemias e de viroses) e para começar as intervenções necessárias para garantir a melhora do paciente, no caso de pacientes assintomáticos ou com sintomas leves o diagnóstico é importante para que o mesmo faça a quarentena e atente-se a quaisquer pioras no quadro, principalmente se for respiratório como falta de ar ou dificuldade de respirar que pode indicar a SRAG.

O teste principal para fechar o diagnóstico de SC-2 é o RT-PCR e/ou sorologia quando disponível e validada, o TC de tórax também pode ser utilizado, o RT-PCR detecta o ácido nucleico por meio da cultura do tecido, em que o antígeno (vírus) é

isolado. Já o teste imunológico é um teste rápido para a detecção de anticorpos tendo resultado positivo para igM/igG sendo que o igG indica que o paciente está na fase crônica ou já teve contato com o vírus, já o igM indica que o paciente está atualmente infectado, o teste imunológico conta com maior sensibilidade a partir do sétimo dia após o início dos sintomas, estes testes são relativamente rápidos e não contam com alto custo de compra. A TC de tórax ajuda na detecção de manifestações pulmonares, com isso é possível gerenciar de maneira precoce quaisquer complicações no trato respiratório, o resultado da TC é inespecífico (Ministério da Saúde SCTIE, 2020).

O Ministério da Saúde também recomenda uma investigação do histórico do paciente como os locais que o mesmo frequenta e sua moradia para avaliar o risco de transmissão comunitária, se o paciente utiliza medicamentos, se conta com comorbidades, sua idade, entre outros para determinar o risco da COVID-19 e seus possíveis agravamentos, também se utiliza este histórico para confirmar ou descartar quaisquer outras causas, em casos já suspeitos o paciente pode apresentar síndrome gripal que é caracterizado pelos sintomas clássicos de viroses ou a SRAG que apresenta dispneia com desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, coloração azulada dos lábios ou rosto.

Em casos graves e recomendado as seguintes investigações iniciais, oximetria de pulso, gasometria arterial para avaliação de hipercapnia ou acidose, TC de tórax, TR para influenza, RT-PCR para SC-2, glicemia, ureia, bilirrubina total e frações, D-dímero, hemograma completo, coagulograma TAP e TTPa, marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C reativa), troponina sérica e lactato desidrogenase sérica (Ministério da Saúde SCTIE, 2020).

1.4 SINTOMAS/POSSÍVEL AGRAVAMENTO DA INFECÇÃO

Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 desenvolvem um quadro clínico leve da doença, com sintomas como febre, tosse seca e fadiga, de resolução autolimitada. Entretanto, cerca de 14% dos casos de COVID-19 evoluem para quadros graves da doença podendo necessitar de oxigenoterapia ou hospitalização,

e 5% requerem atendimento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em UTI por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral, geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca (CONITEC, 2022).

A obesidade representa um risco maior de infecção grave por Covid-19, o que pode levar à necessidade de ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva e morte prematura. Os mecanismos subjacentes são múltiplos: alteração do desempenho respiratório, presença de comorbidades como diabetes, hipertensão ou apneia obstrutiva do sono, finalmente respostas imunológicas inadequadas e excessivas, possivelmente agravadas por depósitos de gordura intratorácicos. Os indivíduos com hipertensão tendem a ser mais severamente afetados pela Covid-19. A Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2), sendo uma glicoproteína de membrana encontrada nas células epiteliais do tecido cardíaco, renal, pulmonar e intestinal, converte a angiotensina II em angiotensina I. Assim, a presença de ACE2 neutraliza os efeitos inflamatórios da angiotensina II, reduz os níveis de citocina pró-inflamatória interleucina-6, aumenta os papéis anti-inflamatórios e antioxidantes da angiotensina I, aumenta a concentração da proteína surfactante alveolar e desencadeia vasodilatação. É provável que o novo coronavírus responsável pela Covid-19 tenha funcionado de maneira semelhante onde eles usam ACE2 na superfície das células epiteliais como um receptor para ligar e entrar nos pneumócitos hospedeiros. A proteína spike (S) da superfície viral da Covid-19 se liga ao receptor ACE2 após a ativação da proteína spike pela protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) (DE AMORIM et al, 2021).

A ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) em vários tecidos está associada a condições como hipertensão. O uso regular de medicamentos, incluindo BRA e IECA, regula positivamente a expressão de ACE2, facilitando a entrada do vírus em pneumócitos, o que aumenta a gravidade e a fatalidade da infecção. A expressão da ECA2, que supostamente fornece proteção para os pulmões, é reduzida após a captação viral à medida que a enzima diminui, resultando em menor degradação da angiotensina II, aumento da secreção de aldosterona e consequentemente perda de potássio (DE AMORIM et al, 2021).

A entrada nas células pelo SC-2 ocorre via fusão de membrana ou endocitose mediada por um receptor presente na superfície da célula, no caso da SC-2, este receptor é o ACE2 que é expresso em 80% nas células pulmonares alveolares tipo II mas também na mucosa nasal, no trato respiratório superior, endotélio vascular, é tecidos cardíaco, renal e digestivo, a serina protease TMPRSS2 que é expressa em células endoteliais no trato respiratório e digestivo também tem papel importante como correceptor para o vírus.

Embora na maioria dos casos o COVID-19 permaneça uma doença benigna, formas mais graves podem, no entanto, aparecer com danos pulmonares graves, levando a desconforto respiratório, exigindo que os pacientes sejam colocados em oxigenoterapia ou mesmo reanimação, possivelmente com intubação. Essas formas mais graves da doença estão associadas a uma inflamação “paradoxal” descontrolada, no centro da qual as citocinas desempenham um papel importante. Enquanto o interferon tipo I (IFN) e a interleucina-7 são essenciais para desencadear uma resposta imune eficaz contra a infecção, outros parecem ser muito prejudiciais, como a interleucina 6, a interleucina-1 β e o TNF- α , que desencadeiam a tempestade de citocinas. Além disso, uma resposta defeituosa do IFN tipo I pode levar à imunodeficiência, enquanto a IL7 é necessária para restaurar o repertório de linfócitos. Em casos graves, a integridade da barreira epitelioendotelial (sangue-ar) é até rompida. Além do dano alveolar, foi demonstrado que o vírus também pode infectar as células endoteliais dos capilares pulmonares. Uma grande quantidade de exsudato vazará para os alvéolos pulmonares e ativará a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias dos macrófagos alveolares e células epiteliais. Devido à disfunção linfocitária, a resposta imune adaptativa não pode ser adequadamente estabelecida. Embora a infecção viral geralmente resulte em infiltração excessiva de macrófagos com piora da lesão pulmonar, o dano também pode se espalhar para outros órgãos, como tecido cardíaco, rins ou sistema digestivo. O ataque vascular por SC-2 pode então induzir distúrbios tromboembólicos nesses órgãos (COUVR et al, 2021).

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica do tratamento farmacoterapêutico das complicações causadas pelo vírus SARS-COV-2 no Brasil, abrangendo não apenas os medicamentos para combater o vírus em si, mas as suas complicações, considerando a literatura disponível de 2020 até 2022.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discutir o contexto da pandemia de acordo com o avanço da mesma no Brasil utilizando os tratamentos como base.
- Revisar os fármacos utilizados de acordo com o quadro sintomático dos pacientes.
- Revisar as diretrizes de tratamento utilizadas no Brasil para o tratamento da SARS-COV-2.

1.6 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva sendo realizada uma revisão de artigos e procedimentos técnicos relacionados aos fármacos utilizados no tratamento da COVID-19 em casos que variam de leves a graves.

As duas principais diretrizes federais foram utilizadas para a realização deste trabalho sendo uma delas da Secretaria de Ciência e Tecnologia, Inovação e complexo da Saúde e a outra da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, a pesquisa foi realizada no google acadêmico e PUBMED, foram utilizados artigos em português para a contextualização da pandemia no Brasil e artigos em Inglês para dados de contextualização do vírus e dos ensaios clínicos da OMS, e o tempo de pesquisa foi de 2020 a 2022 em que a pandemia ainda

estava em curso, as palavras chaves utilizadas foram COVID-19, fármacos, diretrizes e Brasil.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em casos emergenciais como a pandemia de Covid-19 é normal a utilização de medicamentos já disponíveis no mercado e em sistemas públicos de saúde como o SUS para o possível tratamento dos pacientes, já que os mesmos contam com a sua ação, contraindicação e efeitos colaterais elucidados e já passaram por todos os pré-testes e testes clínicos necessários, logo após a elucidação da estrutura do SC-2 e como o mesmo atua no corpo humano e suas consequências para o paciente, certos fármacos foram promovidos como possíveis anti virais contra o SC-2, em casos de pandemia também é comum a flexibilização dos testes de aprovação de fármacos para reduzir os custos e principalmente para agilizar a introdução do mesmo devido ao caráter emergencial de pandemia.

Infelizmente, o uso indiscriminado de medicamentos que são apenas possíveis candidatos pela população que acaba sendo influenciada por questões políticas e até funcionários da área da saúde que recomendam e prescrevem medicamentos sem a eficácia comprovada contra o SC-2 devido ao fato do mesmo ser conhecido e já estar disponível com certa facilidade no mercado e no SUS, não ter efeitos colaterais e contar com uma faixa terapêutica segura gera casos emblemáticos como o “kit-covid” (eficácia zero contra o vírus sendo provada pelos estudos de múltiplas diretrizes, OMS e CONITEC) e da ivermectina, ocorreu a falta de medicamentos que são necessários para outras doenças como no caso da hidroxicloroquina que é utilizada para doenças auto imunes e para malária, e o uso indiscriminado de antibióticos como a azitromicina que pode gerar bactérias com resistência na comunidade, a utilização destes medicamentos sem o atendimento do profissional de saúde também causa efeitos colaterais graves, principalmente no caso da hidroxicloroquina.

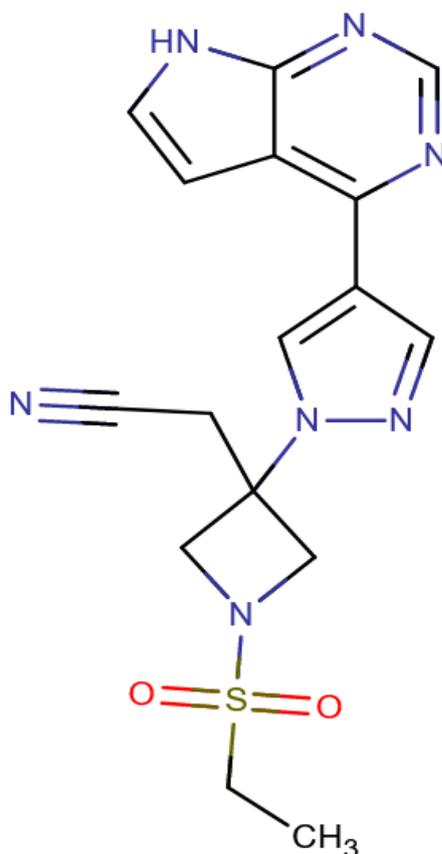
De acordo com a CONITEC que avalia quais tecnológicas devem ser inseridas no SUS, por mais que certos fármacos tenham contato com atividade in vitro, ao serem testados na clínica, não obtiveram eficácia para o tratamento da SC-2, alguns medicamentos contam com eficácia em certos casos como o Tocilizumabe que pode ser utilizado em pacientes em oxigenação por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara, os corticosteroides que não eram recomendados no início da pandemia, após testes clínicos foram aprovados e considerados cruciais para o tratamento da doença os anticoagulantes também foram cruciais quando foi descoberto que o SC-2 pode causar eventos trombolíticos, principalmente nos casos mais graves.

2.2 ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

2.2.1 BARICITINIBE:

Imunoregulador que atua inibindo as JAKs que são uma família de quatro proteínas transmembrana de tirosina kinase que contam com importante função nas vias de inflamação sendo utilizado principalmente na artrite reumatoide inibindo a ação das proteínas JAK1 e JAK2 que mediam a sinalização intracelular de citocinas e interferons, a sua inibição previne a fosforilação e ativação de TSATs, a via da família JAK regula várias citocinas, entre elas a IL-6 que se eleva na COVID-19 (RECOVERY).

Figura 3: Estrutura do Baricitinibe



Fonte: Adaptado de Drugbank

O baricitinibe não é recomendado para o uso no tratamento da COVID-19 em pacientes que não estão em uso de oxigênio suplementar e oxigênio de baixo fluxo devendo ser considerado nestes casos quando o paciente não pode utilizar tocilizumabe ou o mesmo não estiver disponível pois o baricitinibe está disponível no SUS, sua utilização é sugerida apenas em casos que necessitam de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva. As diretrizes internacionais analisadas (IDSA, NIH, WHO, ERS e EULAR recomendam a utilização do baricitinibe em certos casos como pacientes com COVID-19 avançada que não podem receber corticoesteroides (IDSA).

Os estudos tipo ECR ACTT-2, COV-BARRIER e RECOVERY avaliaram o uso diário de 4mg por via oral ou por sonda nasogastrica durante 14 dias ou alta hospitalar sendo que no ACTT-2 os pacientes também receberam remdesivir 200 mg no primeiro dia e dose manutenção de 100 mg do segundo ao décimo dia, IV.

Os pacientes foram separados em quatro grupos de analise, sem uso de oxigênio, com uso de oxigênio em baixo fluxo em uso de VNI, oxigênio de alto fluxo e em VMI ou ECMO, em casos de oxigênio em baixo fluxo quando comparado ao grupo

controle o desfecho foi favorável em relação ao tempo de recuperação porém não ocorreram diferenças na mortalidade, alta hospitalar e óbito, no caso de pacientes com VNI ou alto fluxo ocorreram diferenças favoráveis em todos os desfechos considerados, o grupo que não utilizava oxigênio não encontrou diferenças em relação ao grupo controle, os pacientes em uso de VMI ou ECMO apresentaram desfechos favoráveis em relação a mortalidade e tempo até alta hospitalar, porém estes casos não são contemplados pela diretriz Brasileira pois o medicamento não possui aprovação regulatória para uso nesta população (CONITEC 2022).

A CONITEC também indica que o seu uso não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático grave pois não ocorreram estudos com estes casos, o ajuste de dose não é necessário em pacientes com lesões leves e moderadas.

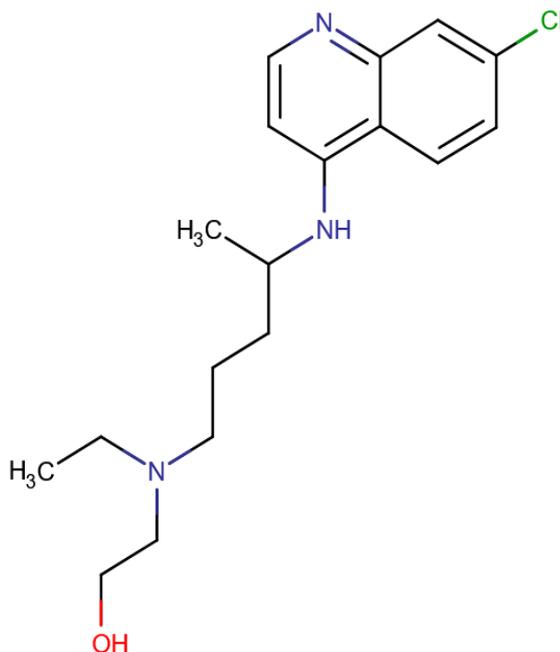
Evitar o início ou interromper o tratamento com baricitinibe em pacientes com uma contagem absoluta de linfócitos < 500 células/mm³. Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de baricitinibe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide (CONITEC 2022).

2.2.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

Pertence à família dos compostos 4-aminoquinolina sendo uma mistura racêmica que é prescrita para a profilaxia e o tratamento da malária e tratamento de artrite reumatoide e lúpus crônica e sistêmica seu uso emergencial para o tratamento da COVID-19 foi revogado pelo FDA em 15 de junho de 2020 (DRUGBANK, 2020).

O mecanismo proposto da HCQ para combater o SC-2 seria o aumento do pH nos endossomos consequentemente prevenindo que as partículas virais realizem a sua fusão e entrada nas células (DRUGBANK, 2020).

Figura 4: Estrutura da Hidroxicloroquina



Fonte: Adaptado de Drugbank

A utilização de cloroquina ou hidroxicloroquina não é recomendada em pacientes com COVID-19, sendo contraindicada em todas as diretrizes internacionais analisadas, a sua utilização em combinação com azitromicina também não é indicada em nenhuma diretriz com destaque para a EULAR que enfatiza que o fármaco não deve ser utilizado em nenhum estágio da doença e pode agravar o prognóstico em pacientes em estado severo.

Os estudos ECRs de CAVALCANTI, CHORIN e SELF apresentaram tendência de mortalidade em pacientes tratados com HCQ em comparação com o controle sendo que um deles também identificou tempo de internação maior em comparação com os pacientes que não utilizavam a HCQ.

De acordo com a WHO e os estudos SOLIDARITY e RECOVERY a HCQ não apresentou benefício em sua utilização em pacientes com COVID-19. ULRICH e CAVALCANTI demonstraram a chance de aumento do intervalo QTc e aumento de presença de D-dímero em pacientes do grupo que utilizava a HCQ, ROSENBERG também demonstrou a possibilidade de arritmias em pacientes do grupo da HCQ, estes efeitos são conhecidos ao utilizar a HCQ, o fármaco conta com uma faixa terapêutica estreita e conta com efeitos colaterais graves que podem agravar o quadro

de pacientes com COVID-19 que já estão em uma situação delicada e contam com comorbidades cardíacas, renais e respiratórias.

NUNES também indica que a HCQ se acumula no organismo prolongando a meia vida do fármaco sendo necessária a readequação da dose (redução de 50% em pacientes com TFG < 30 mL/min) pois a HCQ é metabolizada em CQ e metabólitos ativos que podem se acumular.

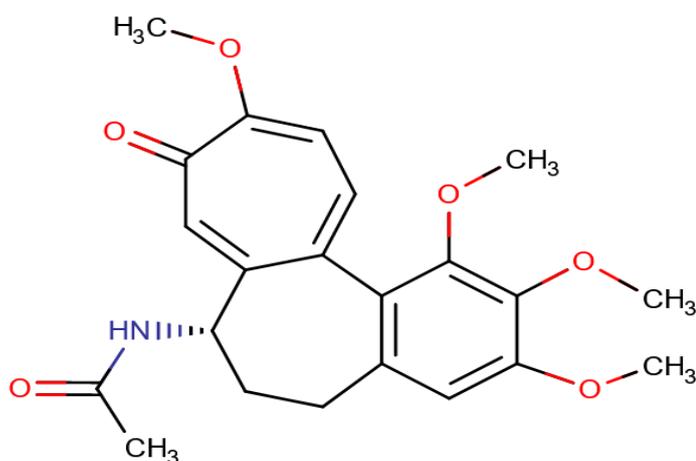
os pacientes só devem utilizar a HCQ caso tenham as condições que necessitam do seu uso que são doenças reumáticas e malária.

SILVA alerta que a HCQ também conta com muitas interações medicamentosas graves, como a HCQ causa prolongamento do intervalo QT como anti-histamínicos que potencializam este efeito colateral podendo ocorrer morte súbita, a hipertensão é uma comorbidade relativamente comum em pacientes com idade mais avançada que estão com COVID-19 a coadministração de fármacos como o propranolol podem prolongar o intervalo PR, diuréticos podem causar distúrbios eletrolíticos e prolongamento do QT, Antiarrítmicos, antidepressivos, antibióticos, antipsicóticos causam interações que podem aumentar o risco de arritmias ventriculares e TdP.

2.2.3 COLCHICINA

Fármaco derivado da planta *Colchicum autumnale* ou Açafrão do prado com ação anti-inflamatória, porém conta com faixa terapêutica estreita, seu mecanismo não é completamente elucidado, é proposto que a colchicina causa alteração no sistema inflamatório presente nos monócitos e neutrófilos que levam a ativação da IL-1 que é um mediador da inflamação, o fármaco também interfere em outras vias como a de recrutação neutrófila, produção de superóxidos e fatores nucleares kB (DRUGBANK 2018). No nível molecular o fármaco atua como anti mitótico, bloqueando a atividade de células mitóticas se ligando a tubulinas e formando complexos que se ligam aos microtubos causando a despolarização (DRUGBANK 2018).

Figura 5: Estrutura da Colchicina



Fonte: Adaptado de Drugbank

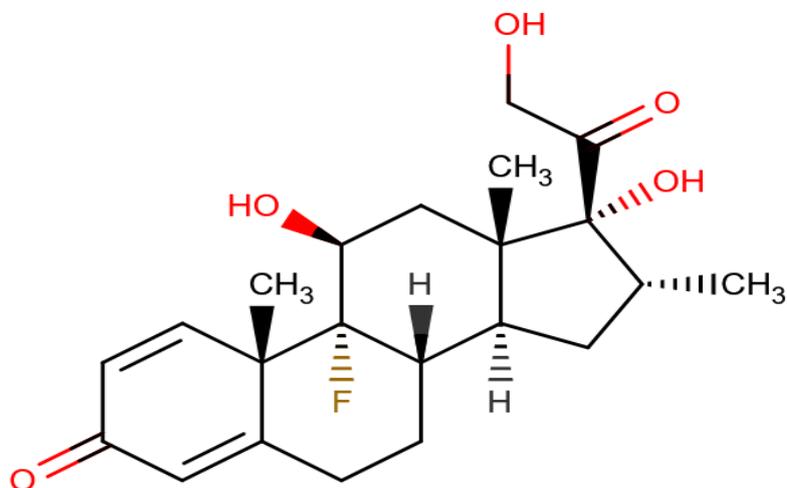
A colchicina não é recomendada para a utilização em pacientes hospitalizados com COVID-19, das diretrizes, apenas a ATF, NICE, NIH, ERS e EULAR analisaram a colchicina, sendo que o fármaco não é recomendado por nenhuma das diretrizes.

O RECOVERY demonstrou que não ocorreu diferença no desfecho de mortalidade, 11.162 pacientes foram convocados, não houve diferença significativa no desfecho primário de mortalidade de 28 dias, ocorreram 2.178 mortes (20% em pacientes que utilizaram a colchicina e 19% no tratamento convencional).

2.2.4 GLICORTICOIDES:

Como a covid-19 causa inflamação sistêmica em casos graves, é recomendado o uso de glicocorticoides, sendo o principal a Dexametasona que atua inibindo a fosfolipase A2, com isso ocorre a inibição de toda a cascata do ácido aracônico, impedindo a formação de prostaglandina, tromboxano e leucotrienos, devido à alta demanda ou caso o paciente tenha sensibilidade ao medicamento, pode-se utilizar alternativas como a hidrocortisona, metilprednisolona e prednisona, não é necessário o seu uso em pacientes que não estão utilizando oxigênio suplementar.

Figura 6: Estrutura do primeiro fármaco de escolha, Dexametasona



Fonte: Adaptado de Drugbank

Os glicocorticoides são um caso à parte pois no começo da pandemia esta classe não era recomendada para o uso em pacientes com Covid-19, após estudos de eficácia (testes clínicos) realizados por múltiplas diretrizes, foi provado que os glicocorticoides não atuam diretamente contra o SC-2, mas sim contra as complicações causadas pela tempestade de citocinas que é uma das causas de agravamento e possível óbito causado pelo SC-2.

A dexametasona é o fármaco de primeira escolha sendo recomendado o seu uso em dose de 6 mg IV ou via oral 1x ao dia por 10 dias, em pacientes em uso de oxigênio suplementar.

Todas as diretrizes internacionais recomendaram a utilização de dexametasona em pacientes em condição severa.

A maior parte dos pacientes analisados são provenientes do RECOVERY que avaliou 1007 pacientes em ventilação mecânica invasiva (críticos) randomizados para 6mg/dia em 10 dias ou para o grupo controle foi observado a redução de risco considerável de 36% os demais estudos clínicos contam com resultados similares, o mesmo estudo também identificou redução de 3% na mortalidade em pacientes em uso de oxigênio suplementar sem uso de ventilação mecânica porém em pacientes

sem necessidade de oxigênio os resultados foram negativos com alta de mortalidade de 3,8% em relação ao grupo controle.

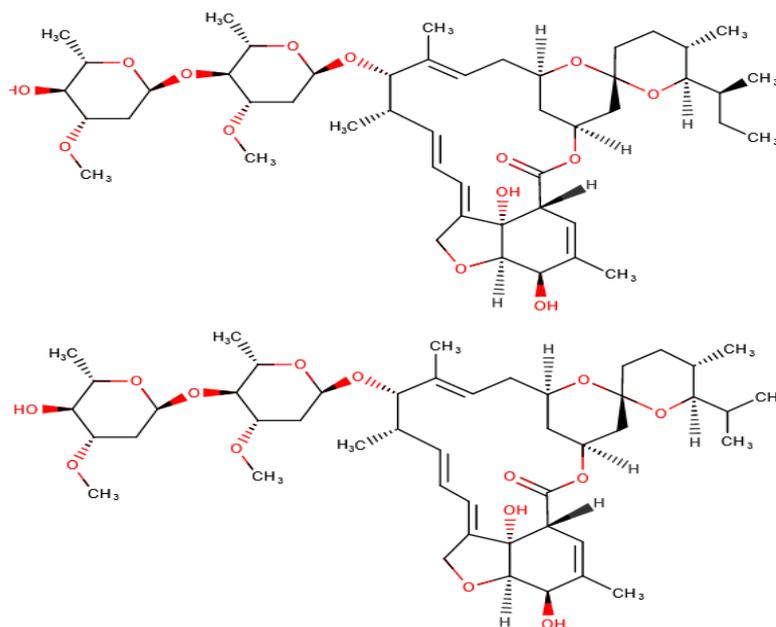
Como o tratamento da COVID-19 é multifarmacológico, deve-se atentar a interações medicamentosas, SILVA alerta sobre interações com anticoagulantes que podem ser utilizados para evitar eventos trombolíticos os corticosteroides alteram os efeitos dos anticoagulantes orais potencializando o risco de sangramento do GI e o efeito ulcerogênico dos glicocorticoides é potencializado, a utilização de antibióticos caso o paciente esteja em risco de infecção bacteriana (único caso que antibióticos devem ser utilizados em pacientes com COVID-19) deve ser analisado, a utilização de levofloxacino com dexametasona aumenta o risco de tendinite e ruptura de tendão principalmente em idosos que já são um grupo de risco para a COVID-19, macrolídeos como a eritromicina e claritromicina potencializam o efeito dos da dexametasona devido a inibição da CYP3A4 e consequente aumento da concentração plasmática dos glicocorticoides.

SILVA também demonstra outras interações importantes de glicocorticoides com comorbidades comuns como a diabetes, já que os glicocorticoides alteram a glicemia, podem causar intolerância a glicose e diminuir a eficácia de hipoglicemiantes, os glicocorticoides também causam interação medicamentosa grave com antiarrítmicos como a amiodarona (diminuindo os seus níveis séricos e consequentemente a sua eficácia) pois a dexametasona é um indutor do CYP3A.

2.2.5 IVERMECTINA

A Ivermectina pode atuar contra o SC-2 inibindo receptores IMP alfa/beta que conduz as proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira, também pode atuar como imuno regulador pelo aumento da produção de IL-1 e outras citocinas

Figura 7: Estrutura da ivermectina



Fonte: Adaptado de Drugbank

A utilização de ivermectina não é recomendada, sendo que a ATF, IDSA NICE, WHO e NIH também não recomendam a sua utilização, as outras diretrizes internacionais não avaliaram este fármaco.

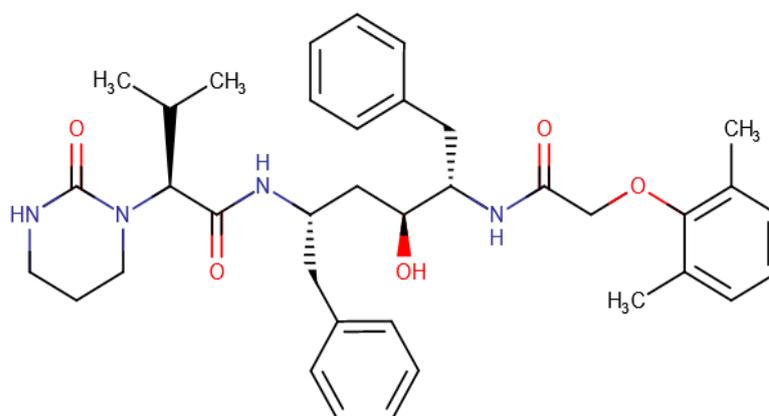
Faltam evidências clínicas para a sua utilização, por mais que quatro estudos observacionais (GOREAL, HASHIM, RAJTER, CHACCOUR) sugerem que a ivermectina possa reduzir a mortalidade o seu uso deve ser restrito a estudos clínicos.

Deve-se atentar as interações medicamentosas, SILVA alerta sobre a interação entre antiarrítmicos que aumentam a concentração da ivermectina aumentando o risco de neurotoxicidade, a utilização com anticoagulante aumenta o INR e pode levar a anticoagulação excessiva, a utilização conjunta com macrolídeos aumenta a concentração plasmática dos antibióticos e da ivermectina (inibição da CYP3A4), no caso de utilização da rifampicina a ivermectina tem redução da concentração plasmática (A ivermectina é um substrato do CYP3A4 e a rifampicina é um indutor) a sua utilização com a Hcq pode causar neurotoxicidade.

2.2.6 LOPINAVIR+RITONAVIR

Antirretrovirais desenvolvidos para combater o HIV que atuam como inibidores de protease que previnem o vírus de produzir as proteínas e enzimas necessárias para a replicação, como o LPV é rapidamente metabolizado pelo P450, o LNV é administrado em conjunto com o RNV que é um antiprotease que diminui o metabolismo do LPV, com isso as doses do LPV podem ser reduzidas já que o mesmo é associado a efeitos colaterais (principalmente digestivos, mas em casos raros podem ser neurológicos), esta combinação deve ser utilizada com cautela em pacientes com patologias cardíacas como isquemia, arritmia, entre outras.

Figura 8: Estrutura do Lopinavir



Fonte: Adaptado de Drugbank

O LPV/r não é recomendado para pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo que nenhuma das diretrizes internacionais que analisaram o fármaco recomendaram a sua utilização.

Nos estudos analisados (CAO, SOLIDARITY) o LPV/r não obteve melhora na mortalidade e na necessidade de oxigenação mecânica invasiva.

2.2.7 PLASMA CONVALESCENTE

Utilizado no início da infecção, usa como base o fato da proteína spike do vírus ter afinidade pelo ACE2 utilizando o plasma convalescente de pacientes para desenvolver anticorpos capazes de inibir a entrada do vírus.

A CONITEC não recomenda a utilização de plasma convalescente em pacientes hospitalizados devido a COVID-19 sendo que todas as diretrizes internacionais como a ATF, WHO e NICE também não recomendam a sua utilização.

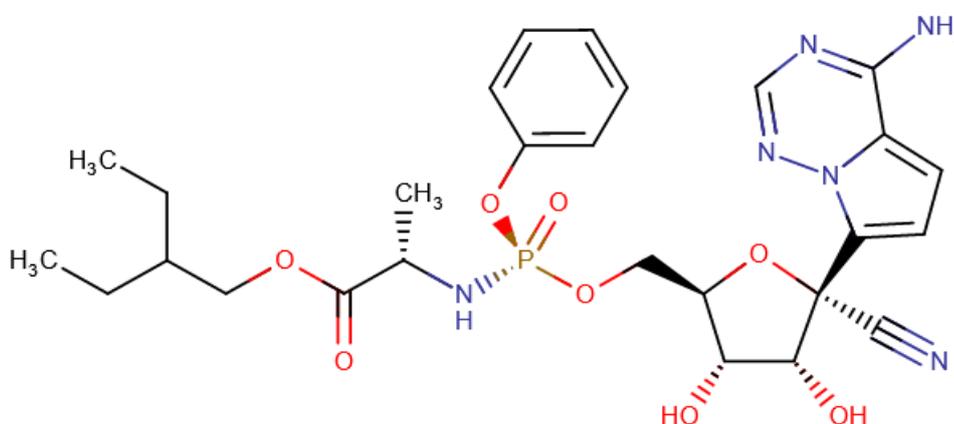
Os estudos ECRs (JOYNER, RECOVERY, SIMONOVICH) analisaram mais de 10.000 pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber a transfusão e 1 avaliou seu uso em nível ambulatorial sendo que a maior parte dos pacientes analisados foram do RECOVERY.

Não ocorreram impactos positivos na mortalidade e não ocorreu redução de necessidade de ventilação mecânica sendo que o RECOVERY identificou taxas idênticas de mortalidade (24%), alta hospitalar de 28 dias (67%) e morte ou piora do quadro para VMI (28%).

2.2.8 REMDESIVIR

Análogo de nucleosídeo que atua como inibidor de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) que é o complexo proteico do SC-2 com isso a cadeia RNA do vírus não se replica.

Figura 9: Estrutura do Remdesivir



Fonte: Adaptado de Drugbank

A CONITEC sugere não utilizar o remdesivir em pacientes hospitalizados devido a COVID-19.

O remdesivir é recomendado por algumas diretrizes internacionais em certos casos a ATF considera o uso em pacientes que necessitam de oxigenação não invasiva, a IDSA não recomenda a sua utilização em ventilação invasiva e ECMO porém também recomenda o mesmo em oxigenação não invasiva e em casos graves e moderados o remdesivir é recomendado caso não haja nenhum outro antiviral as outras diretrizes também concordam com a possibilidade de utilizar o remdesivir em pacientes que necessitam de oxigenação não invasiva.

O remdesivir foi testado em doses via IV, 200mg/ dia administrado no primeiro dia seguido de dose de manutenção 100mg/ dia entre os dias 2 a 5 ou 2 a 10 dias de intervenção.

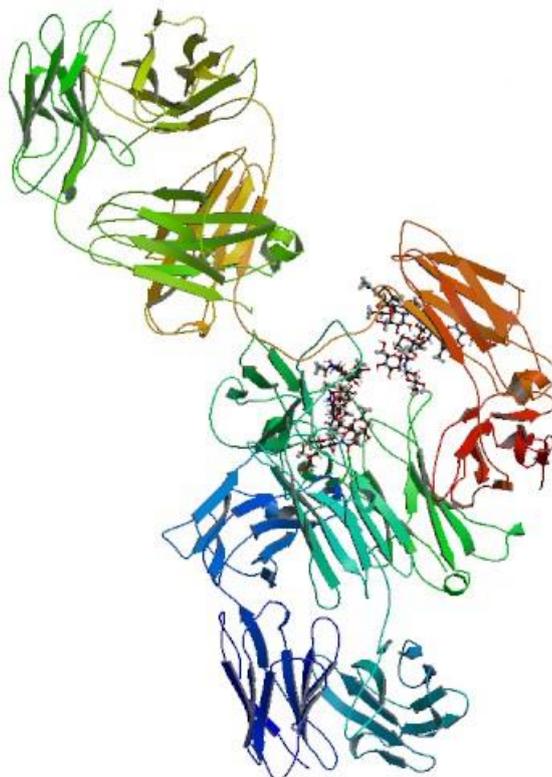
Os estudos demonstraram que não houve diferença na mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e duração de internação quando os pacientes tratados com remdesivir foram comparados com o grupo controle.

De acordo com a CONITEC por mais que o estudo ACTT-1 tenha apresentado uma redução de progressão de ventilação mecânica e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo sendo que não é possível descartar o seu uso nestes casos, necessitando de mais testes, o estudo SOLIDARITY não observou redução da mortalidade e o mesmo conta com maior número de pacientes, como existem incertezas sobre o benefício no uso de remdesivir o seu uso de rotina não se justifica devido ao seu alto custo.

2.2.9 TOCILIZUMABE

Imunoregulador antagonista de receptores IL-6 e IL-1 que são cruciais na tempestade de citocinas, pode ser combinado com corticosteroides e/ou glicocorticoides.

Figura 10: Estrutura proteica do Tocilizumabe



Fonte: Adaptado de Drugbank

A CONITEC sugere não o tocilizumabe em pacientes hospitalizados que estão em uso de VMI ou ECMO, a sua utilização é sugerida em pacientes que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo e alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva, o fármaco não conta com recomendação em pacientes que não estão utilizando oxigênio suplementar devido à falta de evidências.

O tocilizumabe é recomendado pelas diretrizes internacionais em pacientes que recebem oxigênio em baixo fluxo ou ventilação não invasiva.

Os estudos observaram uma diferença positiva na mortalidade de 28 dias quando comparado com o grupo controle (VEIGA, ROSAS, RECOVERY).

O estudo RECOVERY permitiu a análise de subgrupos sendo identificada uma redução de mortalidade em pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo.

A CONITEC alerta sobre a presença de infecções latentes e parasitoses pois o tocilizumabe pode reativar ambas principalmente em pacientes que estão usando

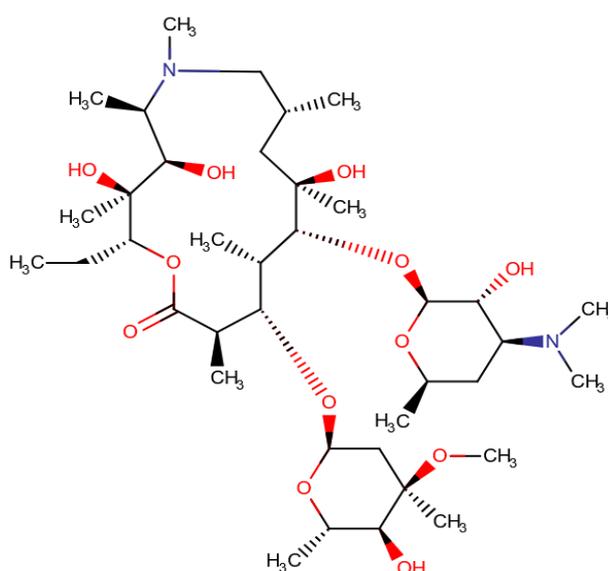
corticoides e em quadro grave, o fármaco também não deve ser utilizado em pacientes com suspeita ou com infecção bacteriana, casos de neutropenia, plaquetopenia ou transaminases cinco vezes maior que o índice normal.

Sua dose é de 8mg/kg em dose única, IV, no limite de 800 mg, caso não ocorrer melhora em 12h a 24h repetir a dose, deve sempre ser acompanhado de corticosteroides (dexametasona 6mg IV ou VO), deve ser evitado em pacientes com lesão hepática.

2.2.10 AZITROMICINA

Antibiótico de trato respiratório inferior sendo da classe dos macrolídeos que atuam como agentes bacteriostáticos que inibem a síntese de proteínas pela ligação às subunidades ribossômicas 50S, foi considerada devido a sua conhecida atividade antiviral.

Figura 11: Estrutura da Azitromicina



Fonte: Adaptado de Drugbank

A azitromicina não é recomendada para o tratamento de COVID-19, seu uso deve ser feito apenas quando se suspeita de infecção bacteriana, as diretrizes internacionais também só recomendam o seu uso em casos de infecção bacteriana (CONITEC).

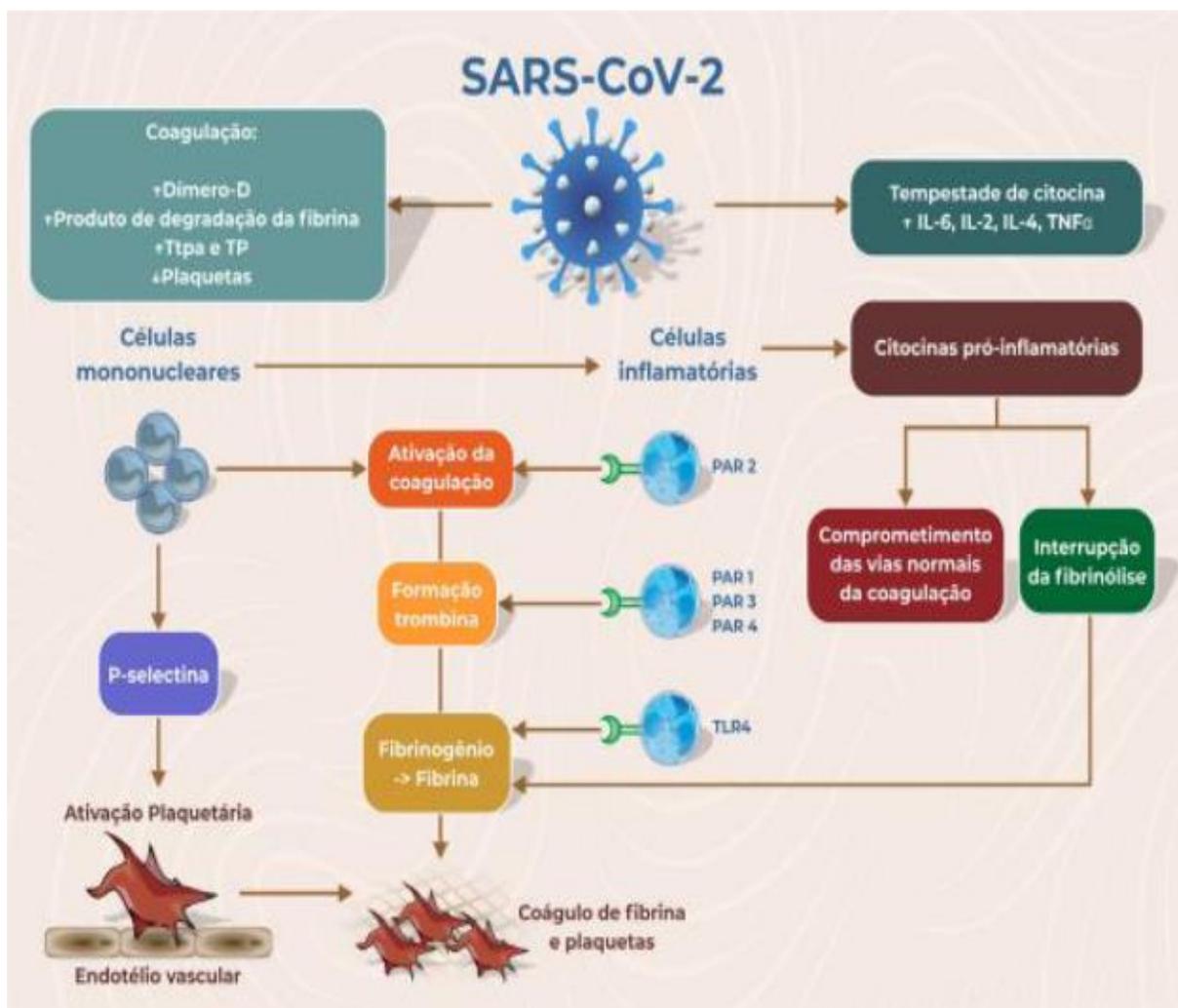
Sua utilização geralmente é associada com a HCQ sendo que os ECRs de Lp et al, Magagnoli et al e Rosenberg et al não encontraram melhoras com a associação dos fármacos, o ECR de Furtado que foi realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados com Covid-19 não identificou melhora clínica.

Em relação à segurança, Cavalcanti demonstrou risco de prolongamento de intervalo QT, dois estudos reportaram este prolongamento em 10 dos 95 pacientes avaliados (MOLINA, CHORIN), este efeito colateral é conhecido da HCQ sendo um risco considerável para pacientes com COVID-19 que geralmente já contam com comorbidades.

2.2.11 ANTICOAGULANTE

O SC-2 pode causar eventos trombolíticos graves em até 15% dos pacientes, principalmente quando o mesmo apresenta comorbidades como diabetes, hipertensão, entre outros devido a inflamação sistêmica causada pela tempestade de citocinas, com destaque para o aumento da IL-6 com isso ocorre a interrupção da fibrinólise e o comprometimento das vias normais da coagulação.

Figura 12: Cascata de coagulação induzida pelo SARS-CoV-2



Fonte: Souza (2021)

O uso de anticoagulantes em certos casos é recomendado em doses de profilaxia para TEV em pacientes críticos, já as doses terapêuticas são sugeridas para pacientes não críticos hospitalizados, a profilaxia não está indicada para pacientes com PLQ menores que 30.000, para a profilaxia de tromboembolismo venoso é recomendado a heparina não fracionada que atua como cofator da AT e consequentemente inibindo indiretamente a trombina, também é possível utilizar a enoxaparina, o fondaparinux é recomendado caso o paciente tenha suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina, já a rivaroxabana não se mostrou eficaz.

A anticoagulação terapêutica (heparina) quando comparada a profilaxia padrão não ocorreu diferença na mortalidade (LOPES) e hemorragia grave (SHOLZBERG, MARCOS) mas ocorreu a redução de risco de eventos trombóticos em 57% e redução

de eventos para desfecho composto de tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica e não invasiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e internação em UTI (CONITEC).

quando comparada à anticoagulação terapêutica versus profilaxia padrão. Em relação ao desfecho dias livres de suporte orgânico, na análise conjunta dos estudos ATTACC, ACTIV-4a, e REMAP-CAP, a anticoagulação terapêutica apresentou uma probabilidade de 98,6% de ser melhor (CONITEC).

A CONITEC ressalta que profilaxia para TEV em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF,VNI ou VMI) tem como primeira linha de tratamento a heparina não fracionada que liga-se de maneira irreversível a ATIII formando um complexo que inativa os fatores de coagulação Xa e Há, também pode inativar os fatores IX, XI e XII, a dose é de 5.000 UI SC, 8/8 h necessitando de alterações em pacientes com IMC > 40kg (10.000 UI 12/12h) e com insuficiência renal (ClCr <30 mL/min 5.000 UI 12/12h) já a enoxaparina em até 80 kg deve ser de 40mg 1x dia, entre 80 e 120 kg 60mg 1x dia e acima de 120kg 40mg 12/12 h caso o IMC seja menor que 50kg é utilizado 60mg 12/12h, não deve ser utilizada em casos de insuficiência renal (ClCr <30 mL/min)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia de COVID-19 gerou muitos desafios para a comunidade científica e principalmente para países em desenvolvimento como o Brasil, a necessidade de ECRs de qualidade em tempo recorde em situações de lockdown necessitou de um grande esforço e enorme cooperação de todos os países envolvidos em pesquisas de fármacos possíveis candidatos presentes no mercado, com destaque para os estudos realizados pela WHO e o estudo RECOVERY.

No caso do Brasil que é um país em desenvolvimento que já conta com fragilidades em sua população devido a desigualdade e pobreza e falta de acesso a serviços de saúde, a pandemia evidenciou todos estes problemas com a população pobre e principalmente com comorbidades devido a deficiências de atenção básica e primaria sendo duramente afetadas, as recomendações iniciais do MS no início da

pandemia com nenhuma base científica como a recomendação inicial do “kit COVID” causaram confusão na população, compreende-se que os medicamentos presentes neste kit são produzidos no Brasil e são baratos e acessíveis para a população porém a falta de evidências iniciais não justificavam a utilização destes fármacos no tratamento da COVID-19, mesmo após os estudos demonstrarem que estes medicamentos não tinham efeito, inclusive com possibilidade de piora do quadro no caso da HCQ devido a influências políticas, estes medicamentos continuaram tendo demanda por parte da população levando a um gasto desnecessário de tempo e dinheiro que poderia ser utilizado em outros fármacos.

O Brasil também passou por situações emergenciais de falta de medicamentos referência para intubação (anestésicos) que são cruciais caso o paciente necessite de VMI, diretrizes foram elaborados para estes casos como a utilização de anestésicos alternativos, a pandemia também demonstrou a importância da prevenção pois dentro os fármacos possíveis candidatos, poucos tiveram eficácia em atuar diretamente contra o vírus, os fármacos que tiveram uma eficiência considerável atuavam de maneira indireta, demonstrando a importância do uso da máscara de maneira correta e da higienização correta.

Mesmo com todas estas dificuldades, e por mais que tenham ocorrido divergências dentro do próprio MS, a pandemia no final demonstrou a importância de ensaios clínicos de qualidade, não só para a eficácia do fármaco mas também para detectar e prevenir efeitos colaterais, o trabalho realizado pela CONITEC que idealizou a diretriz Brasileira de referência e pelo SUS que executou a mesma foi crucial para orientar Médicos(as), Farmacêuticos(as), enfermeiros(as) no seu trabalho de orientar e ajudar os pacientes em quaisquer condições que o mesmo esteja demonstrando também a importância do SUS no cenário da saúde no Brasil.

REFERÊNCIAS

ABANI, Obbina et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. **The Lancet**, v. 400, n. 10349, p. 359-368, 2022.

ADER, Florence et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 209-221, 2022.

ALI, Karim et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. **Cmaj**, v. 194, n. 7, p. E242-E251, 2022.

AVENDANO-SOLA, Cristina et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. **MedRxiv**, p. 2020.08. 26.20182444, 2020.

BALCELLS, María Elvira et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. **PLoS medicine**, v. 18, n. 3, p. e1003415, 2021.

BLONDON, Marc et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. **Research and practice in thrombosis and haemostasis**, v. 6, n. 4, p. e12712, 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. CONITEC. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Brasília, 2022.

BROMAN, Niklas et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective,

randomized, single-centre, open-label study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 6, p. 844-851, 2022.

CAVALCANTI, Alexandre B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 2020.

CAO, Bin et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England journal of medicine**, 2020.

CHACCOUR, Carlos et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, v. 32, p. 100720, 2021.

COUVREUR, Patrick; LOUVARD, Daniel. COVID-19 and drugs: Pathophysiology and therapeutic approaches. **Comptes Rendus. Biologies**, v. 344, n. 1, p. 27-42, 2021.

DAI, M. et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. 2020.

DA SILVA, Joseane Barbosa et al. Potential drug-drug interactions related with repurposed drugs for COVID-19. **Scientific Electronic Archives**, v. 14, n. 11, 2021.

DA SILVA MARTIN, Pollyanna et al. História e Epidemiologia da COVID-19. **ULAKES Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

DE AMORIM, Michelle Bruna Correia et al. Aspectos farmacológicos, terapias propostas e cuidados farmacêuticos no contexto da COVID-19. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, 2021.

DE MENEZES GUIMARAES, Thiago Albuquerque et al. Tratamento Farmacológico da COVID-19 à Luz das Evidências: Os Principais Fármacos, suas Indicações e seu Manejo Terapêutico, uma Revisão Integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 5, p. 480-497, 2021.

DE SOUZA, Larissa Pantoja Machado et al. Terapias medicamentosas propostas no manejo da COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e6782-e6782, 2021.

DRUGBANK <https://go.drugbank.com/drugs/DB11817>

ELY, E. Wesley et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 4, p. 327-336, 2022.

FERREIRA, Leonardo LG; ANDRICOPULO, Adriano D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

GAUTRET, Philippe et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, p. 101663, 2020.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GILLENWATER, Samantha et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. **N Engl J Med**, v. 383, n. 10, p. 992, 2020.

HERMINE, Olivier et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. **EClinicalMedicine**, v. 46, 2022.

HERMINE, Olivier et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**, v. 181, n. 1, p. 32-40, 2021.

HORBY, Peter et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. **MedRxiv**, p. 2020.06. 22.20137273, 2020.

IP, Andrew et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—an observational study. **PloS one**, v. 15, n. 8, p. e0237693, 2020.

JOYNER, Michael J. et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2020. p. 1888-1897.

KALIL, Andre C. et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 9, p. 795-807, 2021.

LEMOS, Anna Cristina Bertoldi et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). **Thrombosis research**, v. 196, p. 359-366, 2020.

LOPES, Maria Isabel et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **RMD open**, v. 7, n. 1, p. e001455, 2021

LOPES, Renato D. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2253-2263, 2021.

MAGAGNOLI, Joseph et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. **Med**, v. 1, n. 1, p. 114-127. e3, 2020.

MAHAJAN, Lakshmi et al. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective randomised study. **Indian journal of anaesthesia**, v. 65, n. Suppl 1, p. S41, 2021.

MARCONI, Vincent C. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1407-1418, 2021.

MARCOS-JUBILAR, María et al. Therapeutic versus prophylactic bemiparin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP study): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. **Thrombosis and haemostasis**, v. 122, n. 02, p. 295-299, 2022.

MAZLOOMZADEH, Saeideh et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the

intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 16, p. 1620-1630, 2021.

MOLINA, Jean Michel et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 50, n. 4, p. 384, 2020.

NASCIMENTO, Rayssa de Cássia Ramos et al. Aspectos clínicos, gravidade e desfecho de pacientes infectados por Covid-19 em momentos distintos da Pandemia Clinical aspects, severity and outcome of patients infected with Covid-19 at different moments of the Pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24349-24365, 2021.

NETO, Ulisses Estevam Alves; PIRES, Andressa Cavalcanti. Drogas e medicamentos investigados para o tratamento do COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2020.

NUNES, Lucas Lobato Acatauassu; LIMA, Tácio de Mendonça. Medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 em pacientes com perda da capacidade funcional renal: uma revisão rápida da literatura. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, p. 254-262, 2020.

O'DONNELL, Max R. et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 13, 2021.

PEREPU, Usha S. et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 19, n. 9, p. 2225-2234, 2021.

PERICLES, Dourado et al. Suporte ventilatório e COVID-19. **CONECTA-SUS**, 2021.

POPP, Maria et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2021.

RAJTER, Juliana Cepelowicz et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 85-92, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1419-1426, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10289, p. 2049, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2030-2040, 2020.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10285, p. 1637, 2021.

REMAP-CAP INVESTIGATORS. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 16, p. 1491-1502, 2021.

REMAP-CAP, ACTIV-4A, AND ATTACC INVESTIGATORS. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 9, p. 777-789, 2021.

ROSAS, Ivan O. et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 16, p. 1503-1516, 2021.

ROSENBERG, Eli S. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. **Jama**, v. 323, n. 24, p. 2493-2502, 2020.

RUTGERS, Abraham et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. **Plos one**, v. 17, n. 8, p. e0271807, 2022.

SALAMA, Carlos et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 1, p. 20-30, 2021.

SCTIE, Diretrizes para Diagnóstico e tratamento da COVID-19, **SCTIE**, Brasil, 2020.

SELF, Wesley H. et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020.

SHOLZBERG, Michelle et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. **bmj**, v. 375, 2021.

SILVA, J.; REGO, M.; SANTOS, L. Potenciais interações medicamentosas envolvendo fármacos reposicionados para COVID-19. **Sci Elec Archi**, v. 14, n. 11, p. 1-24, 2021.

SIMONOVICH, Ventura A. et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619-629, 2021.

SOIN, Arvinder S. et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 5, p. 511-521, 2021.

SOUZA, Ana Carolina de; JESUS, Francielly Genuino de; MARTILIANO, Isadora dos Santos. Eventos tromboembolíticos ocasionados pela covid-19. 2021.

SPINNER, Christoph D. et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 11, p. 1048-1057, 2020.

SPYROPOULOS, Alex C. et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**, v. 181, n. 12, p. 1612-1620, 2021.

STERNE, Jonathan AC et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. **Jama**, v. 324, n. 13, p. 1330-1341, 2020.

ULRICH, Robert J. et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2020. p. ofaa446.

VEIGA, Viviane C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. **bmj**, v. 372, 2021.

ZUIL, Danielli Marinho et al. Esquemas terapêuticos para combate da Covid-19: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e21310111533-e21310111533, 2021.

WANG, Dongsheng et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. **Frontiers of Medicine**, v. 15, p. 486-494, 2021.

WANG, Yeming et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020.

WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM et al. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. **The Lancet**, v. 399, n. 10339, p. 1941-1953, 2022.

WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. **New England journal of medicine**, v. 384, n. 6, p. 497-511, 2021.

ZUIL, Danielli Marinho et al. Esquemas terapêuticos para combate da Covid-19: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e21310111533-e21310111533, 2021.