



TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E IMUNOTERÁPICOS NO SARS-COV, MERS-COV E SARS-COV-2

PHARMACOLOGICAL AND IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENTS IN SARS- COV, MERS-COV AND SARS-COV-2

Gabriela Stefenoni Costa¹; Thainara Aparecida Fernandes²; Fábio Ramos de Souza
Carvalho³

¹Farmacêutica pelo Cento Universitário do Espírito Santo (UNESC), Residente no programa de Residência Multiprofissional Integrada em Atenção à Terapia Intensiva (HMSJ/UNESC); ²Enfermeira pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Residente no programa de Residência de Enfermagem Obstétrica (HMSJ/UNESC); ³Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professor Doutor, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).

RESUMO

O tratamento farmacológico é essencial na atenuação viral, prevenindo maiores desfechos clínicos de agravamento. O coronavírus é um patógeno com alta capacidade de virulência e contágio, assim podendo desencadear surtos em uma alta velocidade. Como ficou demonstrar no surto de SARS-CoV, MERS-CoV e o mais recente surto de SARS-CoV-2 em 2019, que teve uma maior proporção, se titulando uma pandemia mundial. Este estudo tem por objetivo abordar aspectos dos tratamentos farmacológicos e imunoterápicos utilizados nos surtos de Coronavírus, expondo características benéficas e maléficas sobre a terapêutica empregada. Estudo de carácter descritivo, caracterizado uma revisão narrativa, utilizando dados do período de 2003 a 2020. Utilizando-se as bases de dados da National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Eletronic Library Online (SciElo) e Center Diseases Central (CDC). Para a validação de dados, foi adotada uma seleção binária dos artigos, que foram tratados no software Minitab®. Percebe-se que os tratamentos, adotados entre os surtos de SARS-CoV e MERS-CoV foram semelhantes. No surto de SARS-CoV-2, as mudanças de terapêutica foram nítidas, na qual utilizou-se fármacos com ação antiviral de maneira *OFF LABEL*, incluindo fármacos na tentativa de diminuição de novos riscos recorrentes demonstrados nos pacientes infectados. Conclui-se que, o coronavírus possui uma alta taxa de virulência, com isso, os números de infectados aumenta numa proporção gigantesca, e, por muitas vezes, os estudos clínicos não conseguem acompanhar a demanda. A farmacoterapia empregada tem sido de maneira mais eficaz no SARS-CoV-2 comparado aos outros surtos, por, justamente, ter mais informações clínicas de como combater o vírus.

Palavras-Chaves: Imunoterápicos, Tratamento, Imunomodulação, Toxicidade, *Off-Label*.

ABSTRACT

Pharmacological treatment is essential in viral attenuation, preventing further clinical outcomes from worsening. Coronavirus is a pathogen with a high capacity for virulence and contagion, being able to trigger outbreaks at a high speed. As



demonstrated in the SARS-CoV outbreak, MERS-CoV and the most recent SARS-CoV-2 outbreak in 2019, which had a greater proportion, calling itself a worldwide pandemic. This study aims to address aspects of pharmacological and immunotherapeutic treatments used in coronavirus outbreaks, exposing beneficial and harmful characteristics about a therapy used. It is a descriptive study, carried out a narrative review, using data from the period 2003 to 2020, using as databases the National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Center Diseases Central (CDC). For data validation, a binary selection of articles was adopted, which were treated in the Minitab® software. It can be seen that the treatments adopted between the SARS-CoV and MERS-CoV outbreaks were similar. In the SARS-CoV-2 outbreak, the therapeutic changes were clear, in which drugs with antiviral action were used in an OFF LABEL manner, including drugs in an attempt to reduce the new recurrent risks demonstrated in infected patients. It is concluded that the coronavirus has a high virulence rate, and numbers of infected people increase in a gigantic proportion, and, many times, clinical studies cannot keep up with demand. The pharmacotherapy used has been more effective in SARS-CoV-2 compared to other outbreaks, because, precisely, it has more clinical information on how to fight the virus.

Keywords: Immunotherapy, Treatment, Immunomodulation, Toxicity, *Off-Label*.

INTRODUÇÃO

O coronavírus possui um genoma contendo RNA não segmentado, de fita simples e de polaridade positiva, e tem um envelopamento contendo um nucleocapsídeo helicoidal. Possui dois sorotipos, denominados 229E e OC43. O receptor de superfície, a *enzima conversão de angiotensina – 2* (ECA2), tem mais afinidade em células mucosas do trato respiratório. No microscópio eletrônico é possível observar as espículas proeminentes com aspecto de “coroa” (halo), assim surgindo o nome “coronavírus”, (LEVINSON, 2011).

A sequência genômica do coronavírus é responsável pelos surtos de SARS e MERS. No entanto, a replicação viral consiste na absorção de células, por meio das espículas de superfície (hemoaglutina) que contém no envelopamento viral, em seguida penetrando no plasma, onde é descapsidado. A fita positiva do genoma viral é traduzida em dois polipeptídios grandes, que são auto-clivados pelas proteases produzidas pelo próprio mecanismo viral. Estes dois peptídeos se agregam formando a fita de RNA polimerase (Transcriptase), dando início à replicação do genoma viral (LEVINSON, 2011). A estrutura do SARS-CoV-2, apresenta algumas características específicas, como: proteína M, proteína S (spike) e proteína N, e cada uma delas desempenha uma função fundamental na patogenicidade viral e fatores de virulência. As proteínas S e N exercem uma função importante na

patogenia do Covid-19 (GUAN, NI, apud PASCOAL et al., 2020). A proteína *spike* (S) tem o mecanismo de fixação aos receptores de ECA2, assim facilitando a entrada de pneumócitos das células epiteliais respiratórias. No entanto, a proteína N é responsável pela replicação viral, sendo supra expressa a síntese durante a infecção (GUAN, NI, apud PASCOAL et al., 2020).

No ano de 2003 houve o primeiro surto de SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave), na Ásia, afetando vinte e nove países, onde 8,096 pessoas foram infectadas e 774 delas evoluíram a óbito (CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2016). Em 2014, durante a primavera, a infecção reincidiu, desta vez, na Península Arábica, passando a se chamar MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), tendo a Arábia Saudita com maior número de infectados, (HUNTER et al., 2016). Desde dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, numa província de Hubei na China, ocorreu um terceiro surto de Coronavírus, que recebeu o nome de SARS-CoV-2, e teve uma rápida disseminação em todo os países do mundo, fazendo várias vítimas e centenas de mortos, no entanto, pelos seus aspectos epidemiológicos, foi considerado, desta vez, uma Pandemia (WU et al., 2020).

Portanto, como forma de prevenção, o CDC (Central Diseases Control), NHI (Nacional Institutes Health) e a OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceram planos relativos às doenças infecciosas emergentes. Suas prioridades incluem as seguintes ações:

1- Detectar, investigar imediatamente e monitorar os patógenos infecciosos emergentes, as doenças que eles causam e os fatores que influenciam seu surgimento.

2- Expandir pesquisas básicas e aplicadas relativas a fatores ecológicos e ambientais, mudanças e adaptações microbianas e interações com o hospedeiro que possam influenciar as EIDs (*Emerging Infectious Diseases*).

3- Reforçar a comunicação de informações de saúde pública e iniciar a implementação de estratégias de prevenção relativas a EIDs.

4- Estabelecer planos para monitorar e controlar as EIDs em todo o mundo (TORTORA, FUNKE, CASE, 2010).

Faz-se necessário salientar que sua transmissão ocorre através de aerossóis respiratórios (LEVINSON, 2011). Pode, também, ser transmitido após o toque em uma superfície infectada e depois ao tocar nos olhos, nariz ou boca. As gotículas da

aerossolização podem ter alcance de até dois metros e não permanecendo no ar, embora o SARS-CoV-2, em aerossóis, tem condições experimentais por pelo menos três horas (ROTHER, SCHUNK, apud PASCOAL et al., 2020).

No entanto, aproximadamente 50% das pessoas infectadas são assintomáticas. Existe a possibilidade do sars-cov-2 ser transmitido durante o período de incubação, que pode chegar a até 14 dias, no entanto, essas pessoas assintomáticas são as principais chances de contaminação das demais pessoas (LEVINSON, 2011). A princípio, também é uma forma contaminante de transmissão oral-fecal, que foi considerada após estudos de RNA do SARS-CoV-2, por ter sido identificado em amostras de sangue e fezes, entretanto, não é fator significativo para disseminação (KENNETH, *et al*, TSANG, COWLING, apud PASCOAL et al., 2020).

No entanto, no surto do SARS-CoV, em 2003, foram adotadas algumas linhagens de tratamentos para que se possa atenuar a carga viral, imunomodular o paciente e tratar as implicações das doenças adjacentes desenvolvidas no processo de cura, pois, como era uma doença ainda desconhecida e a sua transmissão para humanos também, não possuem muitas pesquisas clínicas para o combate viral deste patógeno.

No tratamento de SARS-CoV foram utilizados agentes antivirais como a Ribavirina, drogas imunomoduladoras e corticosteroides. Como a epidemia nesta época não foi longa o suficiente, não havia estudos prospectivos para avaliação da eficácia terapêutica, (LAMPINSKY, apud MAEDA, NORONHA, 2010). Estudos realizados na época da epidemia evidenciaram que alguns antivirais já existentes no mercado demonstram curta ação citopática contra o coronavírus SARS, que foram: Lopinavir e Ribavirina, cujo efeito inibitório desapareceu após 96 horas (CHU et al., 2004). A terapêutica do MERS-CoV teve muita similaridade aos do SARS-CoV, utilizando as mesmas classes farmacológicas e imunomodulação e imunoterapia. No MERS-CoV eles utilizaram alguns antivirais diferentes, comparado ao tratamento do SARS-CoV: o Oseltamivir, Ritonavir e Interferons ($\alpha 2a$, $\alpha 2b$ e $\beta 1a$) foram utilizados em alguns pacientes com MERS-CoV. Muitos dos tratamentos na época consistiam em associações de antivirais como: Lopinavir e Ritonavir (HONG, CHOI, apud KAIN et al., 2020).

Destaca-se que no surto do SARS-CoV-2 houve alguns avanços relevantes em pesquisa e terapêutica dos pacientes, sendo que o antiviral mais usado foi o Oseltamivir, como profilaxia, com glicocorticoides. O corticoide mais indicado para o

uso em SDRA grave (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo grave) foi a Metilprednisolona. O seu uso adequado pode resultar na melhora de sinais e sintomas clínicos dos pacientes infectados, reduzir o grau de desordem e acelerar absorção de lesões pulmonares, sendo necessário sempre verificar os níveis hormonais e bioquímicos do paciente, por conta do uso terapêutico dos glicocorticoides (ZHAO, ZHANG, apud OZAMA et al., 2020). Estudos adjacentes revelaram uma atividade antiviral em um antimalárico já existente no mercado, a Cloroquina e a Hidroxicloroquina, demonstrando boa atividade viral. Atuam na diminuição da replicação viral de maneira dependente da concentração administrada, sendo mais preconizada a Hidroxicloroquina ao tratamento, por demonstrar menos efeitos colaterais ao uso (YAO et al., 2020). Além da imunomodulação com o Zinco, que auxilia na manutenção imunológica (READ et al., 2019).

No entanto, pesquisas e testes demonstram a possibilidade do uso de imunoterapia por plasma convalescente, tanto no SARS-CoV, no MERS-CoV e, no momento, o SARS-CoV-2. Esta técnica utiliza soro sanguíneo de pessoas infectadas; uma terapia potencial para a terapêutica das pessoas portando o coronavírus, utilizando anticorpos prontos, de um doador infectado, pois esta técnica já é utilizada para outras terapias como a gripe A (H5N1), gripe suína, dentre outras (H1N1), (HUNG, TO, apud YASEEN et al., 2016). Algumas imunoterapias incluem o anticorpo policlonal por plasma hormonal polipeptídico para a maturação das células T, porém, ainda está em processo de testes, mas pode melhorar o perfil do resultado clínico dos pacientes, por conta da maturação das células T (AKRAM, GHASEMI, 2020). No SARS-CoV-2 foi utilizado o uso inalatório do Plasminogênio, que auxilia nos processos patológicos da fibrinólise, cicatrização de feridas e infecção de pacientes que possuem a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), atuando também na melhora da hipoxemia dos pacientes (WU et al., 2020).

O objetivo do presente estudo é investigar os possíveis tratamentos utilizados nos surtos de coronavírus e analisar os agentes antirretrovirais, corticoesteróides, vitaminas, anticoagulantes, antibioticoterapia e antimaláricos.

A presente pesquisa, de caráter descritivo, considerando uma revisão narrativa, aborda aspectos dos tratamentos farmacológicos e imunoterápicos utilizados no SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, com o objetivo principal de expor características benéficas e malélicas sobre a terapêutica empregada. Os

dados descritos foram pesquisados nos seguintes bancos de dados: *National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Eletronic Library Online (SciElo)* e *Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)*. Considerou-se os periódicos no período compreendido entre os anos 2003 a 2020. Os dados bibliográficos foram tratados estatisticamente em programa específico, denominado Minitab Statistical Software®, para ter validação das informações descritas no presente estudo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo, de caráter revisão narrativa, se propõe abordar e discutir o desenvolvimento de assuntos associados ao SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 para fins terapêuticos, expondo o ponto de vista teórico ou contextual crítico, tendo como base a análise de literaturas publicadas em livros, artigos de revistas impressas ou eletrônicas, utilizando a base de dados eletrônico da *National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Eletronic Library Online (SciElo)*, *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)* e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Foram selecionados 34 periódicos publicados entre 2003 a 2020, e utilizou-se, para isso, palavras-chaves em inglês: “coronavírus”, “treatments”, “immunotherapy”, “coronavírus outbreak”, “pathogenicity” e “pharmacotherapy”.

Para critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais completos, metanálises e revisões sistemáticas, visando identificar assuntos relevantes sobre os surtos de coronavírus no período de 2003 a 2020. O principal aspecto considerado para as pesquisas bibliográficas foram assuntos relacionados aos tratamentos e imunoterapias utilizadas e desfechos clínicos durante o período de tratamento terapêutico.

Avaliou-se, também, as imunoterapias aplicadas em cada surto, correlacionando-as com sua efetividade terapêutica, expondo as características benéficas e malélicas sobre a terapêutica empregada.

O presente estudo tem sua análise de dados compreendido pelo programa Minitab Statistical Software®, utilizando-se uma seleção binária, avaliando a combinação de dados similares dos artigos usados, tendo uma maior aplicabilidade sobre tratamento farmacoterapêutico e imunoterápico utilizados nos surtos.

Os gráficos de probabilidade são expressados pelo *valor-p*, com base no eixo y. Quando temos o *valor-p* 0.05 indica que o valor amostral é bom, tendo

significância, mas não possui uma distribuição de dados uniforme. Quando este *valor-p* for maior, não se deve descartar a hipótese, porém, não segue uma distribuição amostral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão narrativa destaca alguns fatores decisivos adotados nos tratamentos dos surtos de SARS – CoV, MERS – CoV e SARS – CoV – 2. A partir de pesquisas pré-clínicas *in vitro*, que demonstram uma possível efetividade na atenuação viral, mesmo alguns sendo de uso “OFF LABEL”, e na atividade imunoterapica de alguns métodos utilizados na separação de antígeno e anticorpo e outros componentes imunológicos.

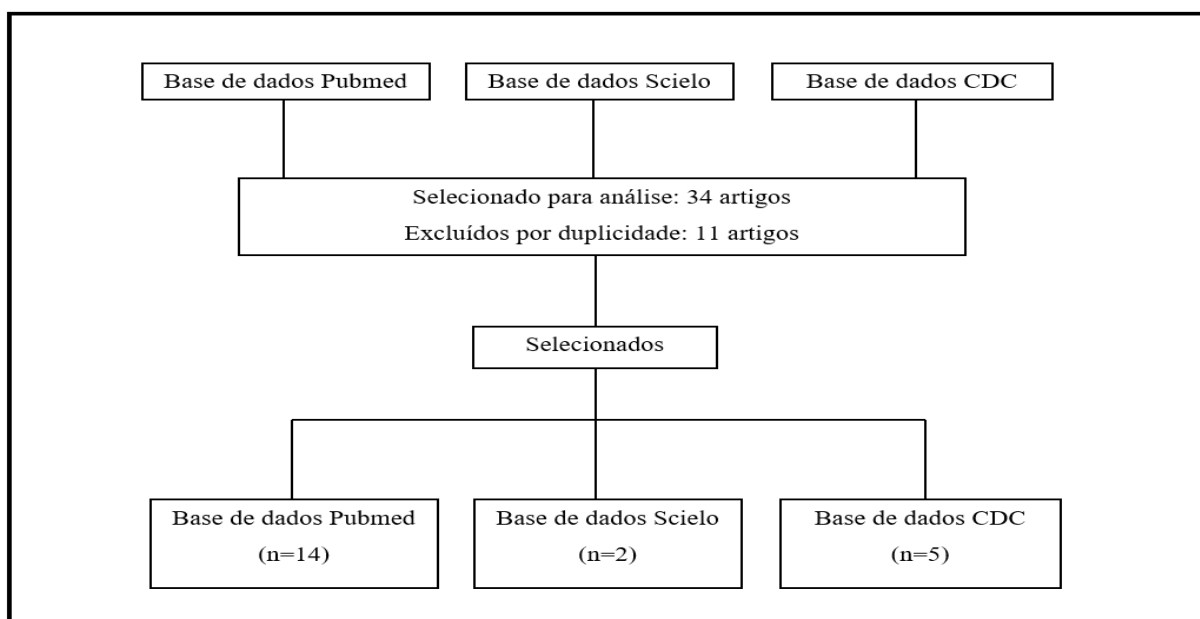


Figura 1. Seleção dos estudos, Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC, 2020.

Fonte: Os autores

Selecionou-se inicialmente, para análise, 34 (trinta e quatro) artigos científicos publicados em periódicos especializados, com seletiva política editorial, sendo o critério de exclusão os artigos em duplicidade não originais.

Foram utilizadas palavras-chave para delimitar a inclusão da pesquisa, assim possibilitando um acervo de buscas mais definido. Com isso, a base de dados Pubmed apresentou n=2.136, Scielo n= 28 e CDC n= 1.731 artigos que abordassem tratamentos, patogenicidade, imunoterapias e epidemiologia dos surtos de SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

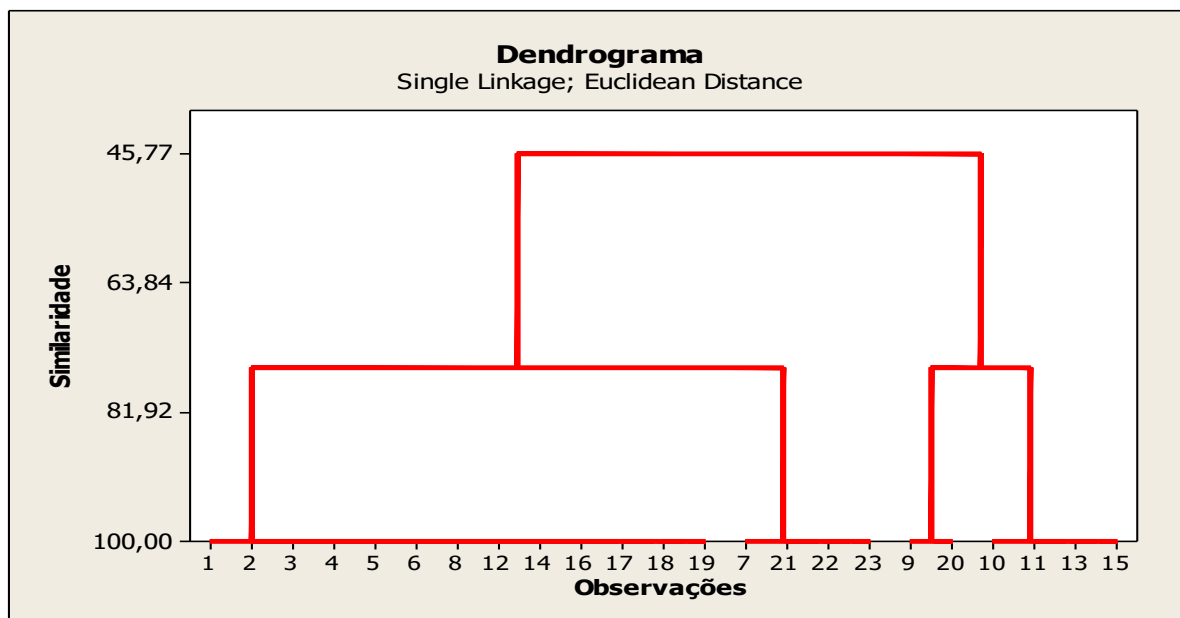


Gráfico 1: Determinação de similaridade e semelhança dos artigos, Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC, 2020.

Fonte: Os Autores

Após ter sido feita uma seleção binária dos artigos utilizados, para que se possa identificar a sua similaridade em conteúdo, mostrou-se similaridade entre os estudos em 40% (quarenta), pois poucos estudos obtiveram semelhança equiparada, sendo que os scores 9 (nove) e 20 (vinte) apresentavam conteúdos muito semelhantes, envolvendo tratamentos imunoterápicos. No entanto, os scores 10 (dez), 11 (onze), 13 (treze) e 15 (quinze) apresentaram somente uma semelhança leve, 60% (sessenta), sobre os tratamentos imunoterápicos (Gráfico 1). Pode-se identificar que os artigos com maior similaridade apresentaram menor quantidade, diferente, se comparados aos outros artigos que abordavam o mesmo assunto.

No entanto, doze scores contidos no Dendrograma (Gráfico1.), sendo eles: 1 (um), 2 (dois), 3 (três), 4 (quatro), 5 (cinco), 6 (seis), 8 (oito), 12 (doze), 14 (quatorze), 16 (dezesseis), 17 (dezessete), 18 (dezoito) e 19 (dezenove) apresentaram semelhança elevada, 75% (setenta e cinco), entre as propostas de tratamentos farmacológicos utilizados nos surtos de SARS, MERS, SARS-CoV-2. Os scores 7 (sete), 21 (vinte um), 22 (vinte dois) e 23 (vinte três) apresentaram baixa similaridade, 25% (vinte cinco), no tratamento farmacológico proposto na época de cada surto.

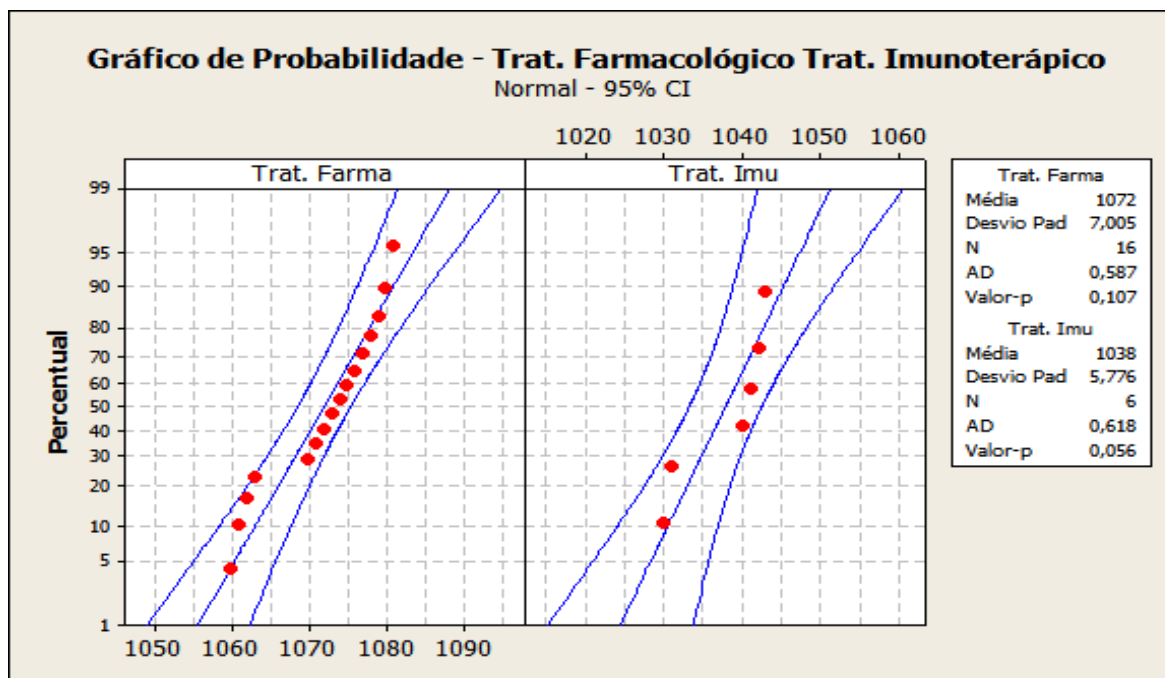


Gráfico 2. Probabilidade de semelhança entre os estudos, Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC, 2020.

Fonte: Os Autores

O gráfico 2 (dois) demonstra o índice de probabilidade de semelhança através de seleção binária dos artigos utilizados. Dividiu-se em dois grupos, sendo eles Tratamentos Farmacológicos e Imunoterápicos. O eixo y contém o valor significância de “p”, no qual os scores alinhados ao eixo têm o valor representativo de significância maior.

Observa-se que os scores dos tratamentos farmacológicos apresentam um valor-p igual a 0.107, indicando que não apresenta uma distribuição, mas não deve ser excluída a hipótese de significância, já que, neste caso, a apresentação de informações é difusa e abrangente.

Nos scores dos tratamentos imunoterápicos, verifica-se um valor-p igual a 0.056, demonstrando que a significância encontrada é boa e segue os padrões de validação, porém, os dados não seguem uma distribuição nivelada. O tamanho amostral pode influenciar na distribuição das amostras. Como neste estudo utilizou-se um tamanho amostral relativamente pequeno, ele foi afetado nas distribuições dos dados no eixo y, mas não exclui a validação dos dados.

1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

De forma geral, nos surtos de 2003 e 2014 (SARS – CoV e MERS – CoV), a terapêutica empregada foi muito semelhante, utilizando-se os mesmos fármacos em

pesquisas pré-clínicas diferentes, devido a diferença de período em que ocorreram os surtos.

No surto do SARS-CoV, em 2003, surgiram várias linhagens de pesquisas, para que se pudesse descobrir algum fármaco capaz de inibir ou atenuar a replicação viral. Essa busca se repetiu no surto de MERS-CoV e agora no SARS-CoV-2.

1.1. ANTIVIRAIS (NÃO RETROVIRAIS)

1.1.1 Interferons

Os Interferons (IFNs) são potentes antivirais, de amplo espectro, muito utilizados no tratamento da hepatite (MD, POUTANEM, LOUTFY apud TAI, 2007). São citocinas potentes, com atividade antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas (BIRON, SAMUEL, apud BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Esse fármaco estimula a atividade citotóxica dos linfócitos, célula natural *killer* e macrófagos, exercendo supregulação dos antígenos de histocompatibilidade principal (MHC), da classe I e outros marcadores de superfície (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Estudos pré-clínicos evidenciaram que os Interferons, em altas doses, possuem atividade de inibição viral mais acentuada, com mais destaque para os Interferon β -1B, Interferon α -n3, Interferon α -n1 e o Interferon citocitário α , utilizando-se diluições seriadas, até que se atinge uma concentração para a inibição completa, expressada como CIA₁₀₀, observada nos Interferons acima citados (TAN, OOI, LIN, 2004).

O uso do Interferon com corticosteroides apresentou melhor curso clínico em termos de admissões em UTI's, 33%, reduzindo o tempo de internação, além de diminuir as anormalidades radiográfica pulmonares, melhorando a saturação do oxigênio (TAI, 2007).

No tratamento do SARS-CoV, o uso do Interferons teria doses clínicas usuais para o tratamento de hepatite B ou C. Dosagens clínicas de Interferon α podem variar de 3 a 5 milhões de UI, três vezes por semana, a 5 milhões de UI diariamente. Os níveis plasmáticos de Interferons administrados através da via subcutânea são baixas, indicando uma meia vida curta (TAN, OOI, LIN, 2004).

1.1.2 Ribavirina

A Ribavirina é um análogo do nucleosídeo purina. Inibe a polimerização de uma variedade de vírus de RNA ou DNA, interferindo na síntese de ácido nucleico (TAN, OOI, LIN, 2004). A presença de concentrações semelhantes pode inibir reversivelmente a síntese de macromoléculas e a proliferação de células não infectadas, suprimindo as respostas dos linfócitos, alterando o perfil das citocinas *in vitro* (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Em alguns estudos a Ribavirina demonstrou eficácia *in vitro* na inibição do CPE (*endpoints citopáticos*), utilizando uma concentração de 5.000 µg/mL, tendo CIA₁₀₀, de tal modo a Ribavirina inativa o SARS-COV, sendo uma droga amplamente utilizada nos primeiros sintomas, a fim de atenuar a infecção causada pelo SARS-CoV (TAN, OOI, LIN, 2004). No entanto, alguns estudos trazem que a ribavirina não demonstra atividade *in vitro* significativa contra SARS-CoV (HUI, WONG, 2004), não tendo influência sobre a carga sérica viral dos pacientes pediátricos com SARS (EK, HON apud HUI, WONG, 2004).

A Ribavirina possui, também, uma atividade imunomoduladora sendo utilizada empiricamente nos estágios iniciais da pandemia, na tentativa de reduzir a carga viral e prevenir complicações (RAINER, apud TAI, 2007). Portanto, utilizou-se uma dupla terapia, a Ribavirina e corticoides, sendo apelidada de anti-SARS, principalmente em Hong Kong e Canadá, dentre outros países (KOREN, KING, KNOLES, apud TAI, 2007).

Estudos apontam que não foi encontrada associação entre o tratamento com ribavirina e a taxa bruta de mortalidade (GHAMDI apud KAIN et al., 2020). No entanto, a terapia com a ribavirina foi associada com alguns efeitos adversos, como: anemia hemolítica, hipocalemia, hipomagnesemia, reticulocitose, bradicardia e teratogenicidade, dentre outros (KNOWLES, PHILIPS, DRESSER apud TAI, 2007).

Portanto, a dose citotóxica de 50% (CD₅₀) foi relatada em várias linhagens celulares, dificultando a eficácia *in vitro* contra o SARS-CoV, sendo que as doses inibitórias não podem ser alcançadas clinicamente. Por esse motivo, muitos estudos preconizam que a Ribavirina seja associada a Interferons (TAN, OOI, LIN, 2004).

1.1.3 Osetalmivir

O carboxilato de Osetamivir é um análogo do estado de transição do ácido siálico, que atua como potente inibidor seletivo das neuraminidases dos vírus da influenza A e B. O fosfato de Osetamivir é um pró fármaco éster etil que carece de atividade viral (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Sua ação consiste na interação do fármaco com as neuraminidases, provocando uma alteração de configuração no local ativo da enzima, inibindo a sua atividade (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Na diretriz para o tratamento farmacológico da COVID-19 adotada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, preconiza-se a utilização do Osetamivir no tratamento empírico dos pacientes que possuem a síndrome respiratória aguda grave ou síndrome gripal com fatores de risco e complicações nas quais não se possa descartar o diagnóstico da influenza (AMIB,2020).

1.2. AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

1.2.1 Lopinavir e Ritonavir

Lopinavir e o Ritonavir são inibidores da protease do HIV, impedindo a clivagem proteolítica dos polipeptídios precursores de síntese do capsídeo (gag) e o precursor de proteínas ativadora de enzimas (pol) do HIV do tipo I (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

O Ritonavir é usado, principalmente, como intensificador farmacocinético inibidor da CYP3A4 (HUNG, WANG apud AMIB, 2020). O Lopinavir só está disponível em coformulações com baixas doses de Ritonavir, inibindo o metabolismo da CYP3A4 e aumentando as concentrações de Lopinavir (OLDFIELD, PLOSKER, apud BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

Pesquisas adjacentes demonstram que a adição de Lopinavir + Ritonavir 400/100mg à ribavirina reduz a carga viral e o risco de resultados clínicos negativos (CHU, 2004 apud AMIB, 2020).

No entanto, Chu et al. (2004) abordam que em testes *in vitro* a concentração dos fármacos Lopinavir 4mg/mL e Ribavirina 50mg/mL, pode levar ao alcance do

efeito inibitório, demonstrado nas primeiras 48 horas de incubação, tendo os seus desaparecimentos dos efeitos inibitório após 96 horas. O seu uso auxilia no curso mais brando da doença.

Vários estudos clínicos realizados em animais *in vitro* realizados em SARS e MERS constatou certa eficácia contra o respectivo vírus, a combinação de fármacos da qual se propõe esta discussão que foi realizada em ensaios clínicos contra a o SARS-CoV-2, no entanto, demonstrando pouco benefício para a evolução clínica do paciente. Além do que, nenhum outro benefício da combinação terapêutica foi observado em alguns estudos (WANG, 2020; AGOSTINI, 2018; CAO, 2020 apud TU et al., 2020).

1.3 AMINOQUINOLINAS

1.3.1. Hidroxicloroquina e Cloroquina

A quinolinas foram o pilar na quimioterapia antimalárica (BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012). Além disso, é eficaz no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (AMIB, 2020).

Seus efeitos antivirais são conhecidos desde a década de 60, da qual estudos demonstram que o fármaco inibe a replicação viral *in vitro* de vários vírus, como o da Influenza A e B, dentre outros (AMIB, 2020).

Esses agentes farmacológicos possuem atividade na elevação do pH celular, afetando a atividade endossômica, havendo efeitos secundários abrangentes, incluindo imunomodulação potencializada através de mecanismos específicos (MEYEROWITZ et al., 2020). Além disso, demonstram inibir especificamente a replicação viral do SARS-CoV por interferir na glicosilação do seu receptor celular, ACE2 (VINCENT, BERGERON, BENJANNET apud TU et al., 2020). Na tentativa de descobrir uma possível atividade inibitória foram propostos vários estudos pré-clínicos a fim de descobrir a dosagem e efeito capazes de fazer uma inibição viral e ser terapêutico. Em estudo adjacente, vários ensaios clínicos não randomizados de rótulo aberto, da França, demonstraram que a Hidroxicloroquina apresentou efeito positivo em combinação com Azitromicina (GAURET, LAGIER, PAROLA apud TU et al., 2020).

O tratamento preconizado pela AMIB consiste em doses de Cloroquina ou Hidroxicloroquina 600 mg/dia (200 mg de oito em oito horas), por dez dias; promover

uma redução ou desaparecimento de carga viral, com efeito sinérgico importante com a Azitromicina 500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg por dia, durante quatro dias, quando associada a Hidroxicloroquina (AMIB, 2020).

No entanto, não foram encontradas evidências de benefícios da Hidroxicloroquina ou cloroquina quando usada sozinha ou com um macrolídeos. Estudos demonstram, ainda, que o tratamento com a cloroquina e Hidroxicloroquina, ou quaisquer outras drogas associadas com um macrolídeos pode resultar em efeito adverso cardiovascular, provocando prolongamento de intervalo QT, que é um mecanismo que predispõe às arritmias ventriculares (MEHRA et al., 2020).

1.4 CORTICOSTEROIDES

A Metilprednisolona é um glicocorticoide, cujo uso sistêmico, no entanto, é contraindicado no SARS-Cov-2, podendo prolongar a depuração viral. O intuito do uso de glicocorticoides é realizar a supressão das reações imunes indesejadas, porém, alguns estudos relatam que é controversa a sua utilização (TU et al., 2020).

Estudos adjacentes relatam, ainda, o uso de glicocorticoides, os quais foram ineficientes no tratamento do SARS-CoV, pois os pacientes não tiveram qualquer melhora clínica, no entanto, ocorreu o inverso, com alguns pacientes precisando até mesmo de altas doses ou terapias de resgate (TAI, 2007).

No entanto, a AMIB (2020) sugere a não utilização dos corticosteroides na rotina terapêutica dos pacientes com o SARS-CoV-2. O uso de Metilprednisolona reduz o risco de morte em pacientes adultos com síndrome da angústia respiratória (SARA), pois há variabilidade nos resultados de desfechos na melhora do quadro respiratório. As doses utilizadas variam entre 10 a 20 mg de Dexametasona e 40 a 120 mg de Metilprednisolona, por 5 a 10 dias (AMIB, 2020).

1.5 ANTICOAGULANTES

Estudos relatam que a doença grave do SARS-CoV-2 pode se complicar com a coagulopatia, já que possui um caráter protrombótico com alto risco de tromboembolismo venoso (TANG, WANG, apud KOLLIAS et al., 2020). Sabe-se que a coagulopatia ocorre na maioria dos pacientes infectados, levando à morte, mas, associada à terapia anticoagulante, diminui os índices de agravos e mortalidade (TANG; CHEN; LI; apud KOLLIAS et al., 2020).

Segundo o protocolo da diretriz da AMIB, (2020) recomenda-se a utilização de profilaxia para tromboembolismo venoso – TEV em pacientes hospitalizados, que deve ser feita com Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) 40 a 60 mg/dia ou a heparina não fracionada, 10.000 a 15.000UI/ dia (AMIB; 2020).

A incidência de TEV em pacientes infectados nas Unidades de Terapia Intensiva – UTI foi maior em comparação a estudos adjacentes, incluindo paciente e suas comorbidade (PORFIDIA, POLA, 2020). Estudos demonstram que o uso de heparinas por sete dias trouxe diminuição da mortalidade dos casos (TANG, CHEN, LI, 2020).

1.6 MACROLÍDEOS

Os antibióticos macrolídeos contêm um anel de lactona, ao qual estão fixados um ou mais desoxiaçúcares. Os macrolídeos não possuem qualquer efeito sobre vírus, leveduras ou fungos. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de proteínas através de sua ligação reversível às subunidades ribossômicas 50s (NILLUS, MA, apud BRUNTON; HILAL-DANADAN; KNOLLMANN, 2012).

No entanto, a Azitromicina é usada como terapia adjuvante para a cobertura antibacteriana e possíveis efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios no tratamento das infecções virais do trato respiratório (ZANG, 2019; GORDON, 2018; apud AMIB, 2020). Na diretriz da AMIB (2020) recomenda-se a não administração do medicamento para fins profiláticos, seja em pacientes com suspeita ou diagnosticados. Somente utilizar antimicrobianos, caso suspeita-se de infecção bacteriana, pois estudos ainda demonstram que não há evidência de benefícios na utilização em pacientes com SARS-CoV-2 sem manifestação de infecções bacterianas (AMIB, 2020).

1.7. VITAMINAS

O zinco é um importante, micronutriente e metal, abundante no corpo humano após comparado ao ferro. Permite a transcrição de genes catalisadores, sendo essencial nos processos celulares, incluindo crescimento e desenvolvimento como a síntese de DNA e transcrição de RNA (OVERBACK, HAASE apud READ et al., 2020). Isto porque esse micronutriente contém muitas enzimas antivirais importantes, como proteases e polimerases, no combate ao patógeno, destacando-

se, ainda, a distribuição celular e sistêmica do zinco para inibição da replicação e disseminação viral. No entanto, vários estudos o evidenciaram como um agente antiviral (READ et al., 2020).

2 IMUNOTERÁPICOS

2.1 IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas possuem propriedades imunomoduladoras, podendo modificar a expressão de citocinas (BALLOW apud TAI, 2007). No entanto, quanto maior a concentração de IgM, mais pode melhorar o seu efeito imunomodulador (NACHBAUR, HEROLD, apud TAI, 2007).

A imunoterapia com imunoglobulinas, usando-se IgG em combinação, associando com os medicamentos antivirais, pode ser usada para tratar ou prevenir o SARS-CoV-2, fortalecendo a reposta imunológica contra esse vírus (PYRC apud JAWHARA, 2020). No entanto, as imunoglobulinas intravenosas (IVIg) têm sido bastante usadas como agente anti-infeccioso contra vírus, bactérias e fungos em pacientes (DIEP apud JAWHARA, 2020).

Um estudo adjacente demonstra que terapia conjugada de Metilprednisolona e IgM (Pentaglobina) intravenosa, apresenta tendência não significativa de redução da mortalidade, sem efeitos adversos significativos em pacientes com SARS em estado clínico grave (CHNG, LEONG apud TAI, 2007).

2.2 PLASMA CONVALESCENTE

Yaseen et al., (2016) relatam que durante o surto de MERS-CoV foi sugerida a utilização de anticorpos de pacientes recuperados, considerando o método como uma terapia potencial para as pessoas infectadas, a qual foi utilizada no surto de SARS-CoV (ENGLAND PUBLIC HEALTH apud YASEEN et al., 2016).

Portanto, o plasma convalescente deve ser mais eficaz quando administrado no início da doença, podendo-se correlacionar isto com a falta de eficácia do plasma convalescente quanto a sua administração tardia (TAI, 2007). Um estudo retrospectivo demonstra que plasma convalescente, com altas doses de SARS-CoV (seus anticorpos), tem sido utilizado no tratamento da SARS em Hong Kong, China e Cingapura, demonstrando que os pacientes que utilizaram o plasma convalescente

obtiveram menos tempo de internação e menor índice de mortalidade (TSANG, OOI, apud TAI, 2007).

2.3 PLASMINOGÊNIO

Estudo experimental demonstra que a inalação por otimização do Plasminogênio ocasionou a melhora do estado clínico dos pacientes com SARS-CoV-2, otimizando as lesões pulmonares e os níveis de saturação de oxigênio, sugerindo, ainda, que o Plasminogênio poderá ser usado de maneira eficaz, cumprindo com a eficiência no tratamento das complicações causadas pela infecção por SARS-CoV-2 (WU et al., 2020).

Pacientes portadores de doenças crônicas, hospitalizados, que são de grupo de risco, podem ser mais suscetíveis a infecção pelo SARS-CoV-2, no entanto, podem fazer o uso do Plasminogênio para tratar as doenças e os órgãos afetados (WU et al., 2020).

A exsudação inflamatória e as membranas hialinas formam uma barreira às trocas gasosas, pois inibem o surfactante pulmonar, processo essencial para a expansão pulmonar adequada (AVERY apud WU et al., 2020), levando, assim, à insuficiência respiratória aguda, angústia e hipóxia tecidual (WU et al., 2020).

CONCLUSÃO

Os tratamentos empregados em cada surto são semelhantes, mesmo em tempos diferentes. Percebe-se que no surto do MERS-CoV se utilizou muito das condutas empregadas no primeiro surto, em 2003, do SARS-CoV. Maiores destaques para a Ribavirina, Lopinavir e Interferon, já que muitos estudos clínicos citam que seu uso pode causar o aumento de mortalidade dos pacientes infectados, correlacionando-se com as comorbidade proeminentes de cada indivíduo.

A partir da pandemia que teve início em 2019, considerou-se um problema de saúde atual, demandando diretrizes, com pesquisas clínicas mais avançadas, sobretudo no uso de fármacos como Hidroxicloroquina e Cloroquina para a atenuação viral, que foram inseridas em protocolos como primeira linha de tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Porém, seu uso aumentou consideravelmente o prolongamento de intervalos QT, causando mais risco cardíaco, aumentando, assim, a mortalidade.

Fez-se necessário a inserção de outras classes farmacológicas na terapêutica do paciente, a fim de melhorar o seu estado clínico, utilizando-se de terapias com anticoagulantes, corticosteróides, vitaminas, antibioticoterapia, dentre outros. As imunoterapias também foram utilizadas em todos os surtos, sendo a mais eficaz o plasma convalescente. Nesta terapia, o benefício foi recorrente, aumentando a sobrevivência do paciente e diminuindo o tempo de internação.

Portanto, pesquisas clínicas, em tempo real, são de extrema necessidade em surtos de patógenos de alta transmissibilidade, como SARS-CoV-2. A adoção de medidas de prevenção e farmacoterapia correta pode demonstrar eficiência durante os surtos, diminuindo o tempo de internação e aumentando a sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AKRAM, Amin Jafari; GHASEMI, Sorayya. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. **Int. Immunopharmacol**, v. 83, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106455>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB. **Departamento de Farmácia AMIB Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2**. 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/16/Consideracoes_sobre_os_medicamentos_com_potencial_efeito_farmacologico_para_o_virus_SARS-HCoV-2_pelo_Departamento_de_Farmacia_AMIB_.pdf. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB. **Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19**. 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/maio/19/Diretrizes_para_o_Tratamento_Farmacologico_da_COVID_-_v18mai2020__2_.pdf. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANADAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^o ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Sars News and alerts archive**. 2016. Disponível: <https://www.cdc.gov/sars/media/index.html>. Acesso: 10 de Jun. 2020.

CHU, M. C. et al. Role of Lopinavir/Ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. **Thorax**, v. 59, n. 3, p. 252-256, 2004. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/59/3/252>. Acesso em: 25 de mai. 2020.

HUI, David SC; WONG, Garry WK. Advancements in the battle against severe acute respiratory syndrome. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.5, n.8, p. 1687-1693, 2005. DOI:10.1517/14656566.5.8.1687. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.5.8.1687>. Acesso em: 26 de Abr. 2020.

HUNTER, Jennifer C. et al. Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections in Healthcare Settings, Abu Dhabi. **Emerg Infect Dis**, v.22, n.4, p.647-656, 2016. Doi: 10.3201 / eid2204.151615. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806977/>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

JAWHARA, Samir. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients?. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n.7, 2020. Doi.org/10.3390/ijms21072272. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21072272>. Acesso em: 05 de Jun. 2020.

KAIN, Taylor et al. Pharmacologic treatments and supportive care for middle east respiratory syndrome. **Emerg Infect Dis.**, v. 26, n. 6, p. 1102-1112, 2020. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0037_article. Acesso em: 15 de maio 2020.

KOLLIAS, Anastasios et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. **Brist Journal Haematol**, Grécia, v. 189, n. 5, p. 846-847, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 10^o ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

MAEDA, Teresinha Y.; NORONHA, Arnaldo José. O pulmão e as infecções virais. **Revista HPUE**, v. 9, n. 2, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/issue/view/689>. Acesso: 10 de Jun. 2020.

MEHRA, Mandeep R et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**, 2020. Doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Disponível: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext). Acesso em: 05 de Jun. 2020.

MEYEROWITZ, Eric A. et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. **The FASEB Journal**, v.34, n. 5, p. 6027-6037, 2020. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202000919>. Acesso em: 26 de Abr. 2020.

OZAMA, Mahdi Asghari et al. Clinical manifestation, diagnosis Prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. **Infez Med.**, v. 28, n.2, p. 153-165, 2020. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275257/>. Acesso em: 25 de mai. 2020.

PASCOAL, David Balbino et al. Acute Respiratory Syndrome: an exacerbated immune response to COVID19. **Brazilian Journal Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 2978-2994. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/8568>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

PORFIDIA, Angelo et al. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. **Journal Trom Hemos**, v. 18, ed.6, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14842>. Acesso em: 26 de Abr. 2020.

READ, Scott A. et al. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. **Advances in Nutrition**, v.10, n. 4, p. 696–710, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

TAI, Dessmon YH. Pharmacologic Treatment of SARS: Current Knowledge and Recommendations. **Ann Acad Med.**, Singapore, v. 36, n.6, p. 438-443, 2007. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17597972/>. Acesso em: 05 de Jun. 2020.

TAN, Emily L C; OOI, Eong E; LIN, Chin Y. **Inhibition of SARS Coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs**. 2004. *Emerging Infectious Diseases*. v.10 n.4. Disponível.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323075/>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

TANG, N; BAI, N; CHEN, X, et al. **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy**. 2020. *J Thromb Haemost.* 2020. v.18, n.5. pp.1094-1099. Disponível em.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10^o. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.

TU, Yung Fang et al. A Review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n.7. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2657/htm>. Acesso em: 26 de Abr. 2020.

WU, Yuanyuan et al. Chunying. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. **QJM: An International Journal of Medicine**, v.113, n. 8, p. 539-545, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121>. Acesso em: 05 de Jun. 2020.

YAO, Xueting et al., In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clin Infect Dis**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>. Acesso em: 10 de Jun. 2020.

YASEEN, M. Arabi et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. **Emerg Infect Dis.**, v. 22, n. 9, p.1554-1561, 2016.