



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
07/03/2023

Data de Aceite:
12/05/2023

Data de Publicação:
09/06/2023

***Autor correspondente:**
Francisco Naildo Cardoso Leitão,
doutornacal@gmail.com

Citação:
AMORIM, R. F. et al.
Perspectivas terapêuticas
no tratamento da covid-19
no brasil e no mundo: uma
revisão integrativa. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 4, n. 2, 2023. [https://doi.
org/10.51161/integrar/remis/3734](https://doi.org/10.51161/integrar/remis/3734)

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DA COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Renan Ferreira Amorim^{1,2}, Leticia Vona Loose¹, Débora Priscilla Araújo Maciel³, Cleber Furlan⁴, Luiz Vinicius de Alcântara Sousa⁵, Francisco Naildo Cardoso Leitão²

- 1- Centro Universitário Uninorte (UNINORTE), Alameda Alemanha, 200 - Jardim Europa, Rio Branco – AC, 69915-901
- 2- Laboratório Multidisciplinar de Estudos e Escrita Científica em Ciências da Saúde (LaMEECCS), Universidade Federal do Acre (UFAC), Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900;
- 3- Universidade Federal do Acre (UFAC), Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900;
- 4- Hospital INNOVA, São Lucas Diadema, R. São Jorge, 98 - Centro, Diadema - SP, 09911-070;
- 5- Centro Universitário FMABC (FMABC), Av. Lauro Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral, Santo André - SP, 09060-870.

RESUMO

Introdução: Os coronavírus são um grupo de vírus de RNA que pertencem à família Coronaviridae amplamente distribuídos em humanos e outros mamíferos. Causam doenças que variam do resfriado comum a doenças mais graves, como pneumonia. Atualmente, está atingindo de forma grave o mundo todo, sem ainda terem achado uma cura definitiva. **Objetivo:** avaliar a segurança das drogas que estão sendo desenvolvidas e testadas no tratamento ao COVID-19 no Brasil e no Mundo. **Metodologia:** Uma revisão da literatura foi realizada do segundo semestre de 2019 e primeiro semestre de 2020 para identificar o tratamento com fármacos e outras variáveis utilizadas que os pesquisadores do Brasil e do mundo estão testando na população com a intenção de combater o vírus do COVID-19. 14 estudos examinaram intervenções medicamentosas testadas em pacientes que foram infectados pelo vírus em vários locais do mundo. **Resultados e discussão:** De acordo com as evidências atuais, sugerimos a continuação dos experimentos farmacológicos, evidenciando a cloroquina, hidroxicloroquina a Lopinavir/Ritonavir e o Plasma convalescente como possíveis indicadores para o surgimento de um tratamento definitivo e eficaz ao combate do vírus. Também, foi demonstrado sucesso em outros procedimentos, apesar que em alguns indicadores não se recomenda de acordo de como se encontra o estado de saúde do paciente. **Conclusão:** As respostas positivas dos pacientes estão variando de caso a caso nesses tratamentos, mas todos obterão resposta em comum, que são a diminuição do tempo de contágio, que nos traz uma perspectiva boa para criar um tratamento eficaz a definitivo para a cura desta enfermidade.

Palavras-chave: COVID-19; Sars-CoV-2; Terapêutica; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Coronaviruses are part of a group of RNA viruses belonging to the Coronaviridae family and widely distributed in humans and other mammals. They cause diseases ranging from the common cold to more serious illnesses such as pneumonia. Currently, it is severely affecting the entire world, without yet having found a definitive cure. **OBJECTIVE:** To evaluate the safety of drugs being developed and tested for COVID-19 in Brazil and worldwide. **METHODS:** A literature review was conducted from the second half of 2019 and first half of 2020 to identify drug treatment and other variables used that researchers in Brazil and around the world are testing in the population with the intention of fighting the COVID-19 virus. Fourteen studies have examined drug interventions tested in patients who have been infected with the virus in various locations around the world. **DISCUSSION:** According to current evidence, we suggest the continuation of pharmacological trials, highlighting chloroquine, hydroxychloroquine to Lopinavir/Ritonavir and convalescent plasma as possible indicators for the emergence of a definitive and effective treatment to combat the virus. Additionally, success has also been demonstrated in other procedures, although in some indicators it is not recommended according to the patient's health status. **CONCLUSION:** The positive responses of patients are varying from case to case in these treatments, but all have a common response that is the decrease in the time of infection, which brings us a good perspective so that we can create an effective and definitive treatment for the cure of this disease.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Therapeutics; Epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus fazem parte de um grupo de vírus de RNA pertencente à família Coronaviridae amplamente distribuídos em humanos e outros mamíferos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Causam doenças que variam do resfriado comum a doenças mais graves, como pneumonia. O coronavírus, desde 2002, causou vários eventos importantes de saúde pública que resultaram em epidemias globais, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) causada pelo coronavírus Sar-CoV-1, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) causada pelo MERS-CoV e a Doença do Corona Vírus 2019 (COVID-19) provocada pelo Sar-CoV-2 (WANG et al., 2020). O Sar-CoV-2 é uma nova cepa que não foi identificada anteriormente em seres humanos e que possui maior transmissibilidade que os dois anteriores (LUO et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O vírus da COVID-19 afeta pessoas de maneiras diferentes. A maioria das pessoas infectadas desenvolve sintomas leves a moderados e se recupera sem a necessidade de tratamento especial, sendo que alguns pacientes nem apresentam manifestações clínicas (HUANG et al., 2020). Por outro lado, pessoas que tem a saúde comprometida ou com mais de 60 anos tem um risco maior de desenvolver doenças graves e até a morte. As mulheres grávidas podem também ser mais suscetíveis a COVID-19, pois em geral, são vulneráveis à infecção respiratória.

Em um estudo a contaminação ambiental foi significativa por pacientes com SARS- CoV- 2 através de gotículas respiratórias e derramamento fecal, sugerindo o ambiente como um meio potencial de transmissão e apoia a necessidade de uma adesão estrita à higiene ambiental e das mãos (ONG et al., 2020). O uso de máscaras (médicas ou caseiras), além de higiene instantânea das mãos com água misturada com álcool, sabão em pó ou hipoclorito de sódio mostrou-se eficaz para retardar a propagação exponencial do vírus.

Nas populações naturais, mutações, recombinação e rearranjo são considerados processos evolutivos estratégicos para a diversidade genética. Geralmente, as altas taxas de mutação de vírus com RNA são relacionadas a baixa fidelidade da RNA polimerase, o que ocasiona adaptação ambiental com rápida

evolução. Já as altas taxas de recombinação desses vírus são devidas ao tamanho do genoma e à transcrição descontínua (CÁRDENA-CONEJO et al., 2020). Os primeiros estudos sobre a caracterização genética de SARS-CoV-2 sugeriram que esse vírus tem uma origem recombinante.

Existe também a preocupação de o risco de transmissão persistir após a melhora dos sintomas, verificou-se que os swabs para SARS-CoV-2 foi positivo no escarro e nas fezes, mesmo depois que os swabs da faringe se tornaram negativos. Outro estudo recomenda que para diminuir o risco de disseminação da doença, os testes de RNA viral do escarro induzido e não da orofaringe devem ser avaliados como um critério para a liberação de pacientes com COVID-19 (HAN et al., 2020), provavelmente pelo fato de que as amostras de escarro geralmente apresentaram cargas virais mais altas do que as amostras de swab da orofaringe (PAN et al., 2020). Embora o número de pacientes com COVID-19 seja maior, a taxa de mortalidade é menor que dá SARS (9,6%) e da MERS (34,4%).

Diante de toda essa problemática, cientistas de todo o mundo trabalham incansavelmente buscando informações sobre novos diagnósticos e estratégias terapêuticas, e, metodologias de prevenção estão se desenvolvendo rapidamente. Além do atendimento padrão, drogas antivirais e imunomoduladores, foram propostas para tratar os pacientes mais graves, visando controlar a replicação viral e regular a resposta imune (MÉGARBANE, 2020).

A pandemia de COVID-19 está causando impacto significativo na saúde global e ainda não há uma cura definitiva. Existem muitas drogas em desenvolvimento e testes, mas sua segurança ainda não foi avaliada adequadamente. A avaliação da segurança das drogas é importante para garantir que o tratamento de COVID-19 seja eficaz e seguro. Acelerar o desenvolvimento de um tratamento eficaz e definitivo, avaliar a segurança das drogas em desenvolvimento e testes no tratamento de COVID-19 no Brasil e no mundo, identificando as intervenções medicamentosas testadas em pacientes infectados pelo vírus em vários locais do mundo. Diante disto, foi desenvolvido um estudo de revisão sistemática como objetivo de avaliar a segurança das drogas que estão sendo desenvolvidas e testadas no tratamento ao COVID-19 no Brasil e no Mundo.

2 METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada do segundo semestre de 2019 e primeiro semestre de 2020 para identificar o tratamento com farmacológicos e outras variáveis utilizadas que os pesquisadores brasileiros e do mundo que estão sendo testados com a intenção de combater o vírus do SARS-CoV-2. Foram incluídos 14 estudos que avaliaram intervenções medicamentosas testadas em pacientes que foram infectados pelo vírus em diferentes partes do mundo.

2.1 Estratégia da Pesquisa

Revisão baseada em uma pesquisa integrativa conduzida no período do segundo semestre de 2019 a primeiro semestre de 2020, referentes aos artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Science Direct por meio das palavras-chave obtidas pelo Descritor em Ciências da Saúde (DeCs).

O procedimento de estratégia de busca dos artigos foi a seguinte: na base de dados Pubmed utilizou-se uma busca por descritores: “Covid-19”; “Clinical trial Covid-19”; “Cloroquine Covid-19”; “SARS-CoV-2”; “Uso farmacológico”; “Epidemiologia”. Na base Science Direct procuramos em “Tópico” com os mesmos descritores (Figura 1).

2.2 Critérios de Inclusão

Estudos publicados em inglês (1), nas bases de dados indicados (2) que foram publicados em 2019/2020 (3), Artigo discutiu a história do vírus corona e epidemiologia (4), relatos de casos ou estudos envolvendo pacientes que estavam expostos ao vírus SARS-CoV-2 (5).

2.3 Critérios de Exclusão

Os artigos foram excluídos se: (1) não foram baseados em dados (por exemplo, de livros, artigos teóricos ou revisões secundárias), (2) não estava na língua inglesa, (3) população utilizada no estudo não ser proveniente da infecção do vírus, caso suspeito sem provas (4).

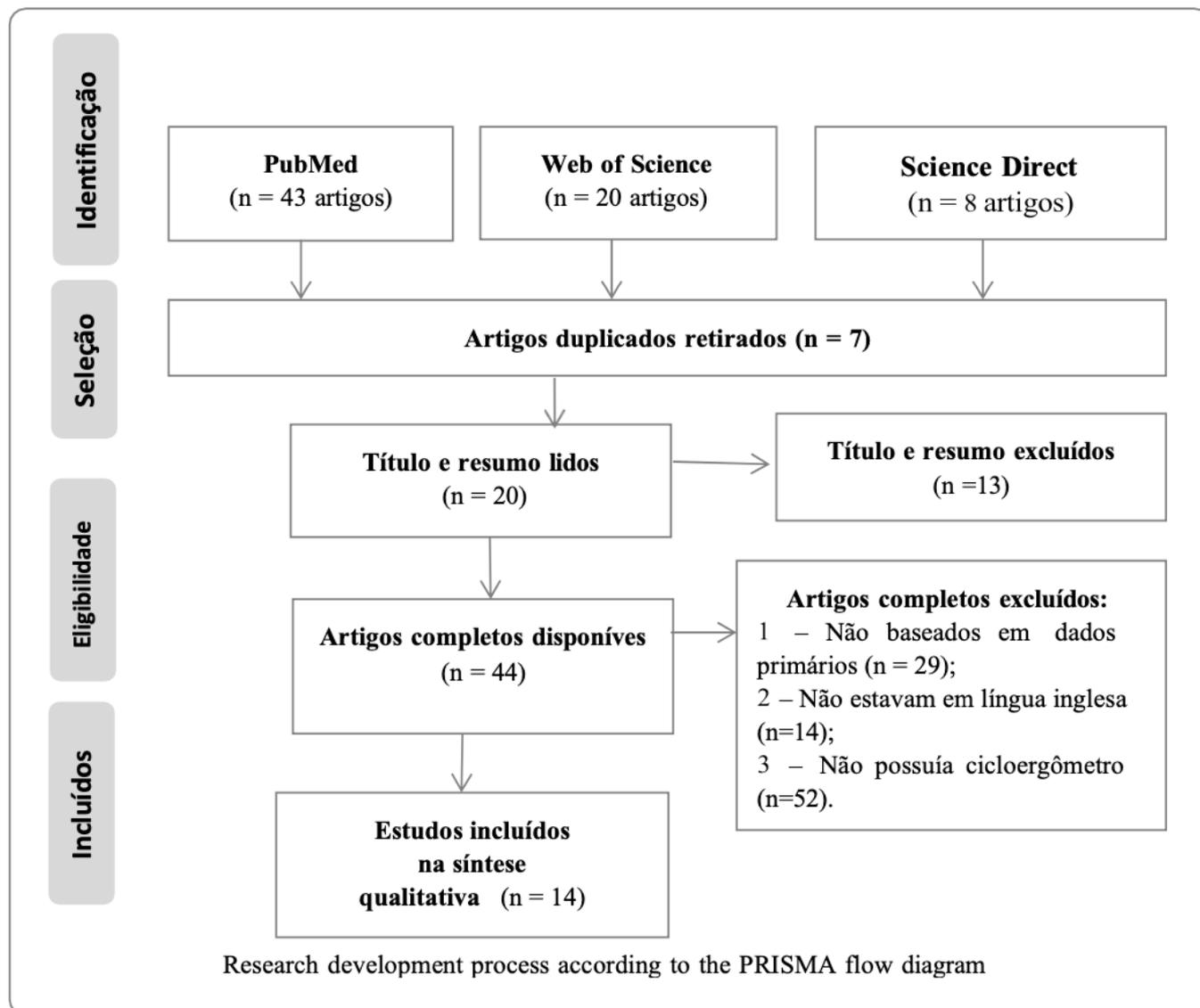
2.4 Processo de Seleção

Foram utilizadas três etapas para a realização do processo de seleção. Primeiro passo foi à busca dos artigos em bases de dados e leitura dos títulos e resumos. O segundo passo foi à exclusão dos trabalhos segundo análise dos critérios de inclusão. O terceiro e último passo foi à investigação do artigo na integra.

2.5 Extração dos Dados e Qualidade do Estudo

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos utilizando o Microsoft Excel 2010. O formulário foi preenchido com os campos a serem preenchidos por um revisor na seguinte ordem: (1) identificação do estudo (nome do autor principal e ano); (2) objetivo do estudo; (3) aspectos da população alvo (idade e sexo); (4) tipo de intervenção; (5) resultados estudados e (6) apresentação dos resultados.

Com objetivo de garantir a confiabilidade na seleção dos artigos, todas as etapas de busca e seleção foram revisadas de forma independente por dois pesquisadores que, depois da leitura de todos os artigos, entraram em consenso para o estabelecimento dos critérios e os critérios de inclusão.

Figura 1. Fluxograma das etapas para seleção dos artigos usando a lista de verificação PRISMA.

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit www.prisma-statement.org.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial resultou em 71 artigos, a partir da literatura *Pubmed*, *Web Of Science*, *Science Direct*. Dos quais 7 foram excluídos por duplicação. Após a **análise dos títulos e resumos**, 13 estudos foram considerados irrelevantes e excluídos. A análise completa dos textos resultou na exclusão de mais 57 estudos, que não atendiam aos critérios de inclusão. Um total de 14 estudos foram incluídos na revisão (Tabela 1).

Destes, 10 eram estudos observacionais e 4 eram ensaios clínicos randomizados. A maioria dos estudos foi realizada na China, seguida por Brasil, EUA, França e Colômbia. As intervenções medicamentosas mais comumente estudadas foram a cloroquina e hidroxicloroquina, seguidas por Lopinavir/Ritonavir e plasma convalescente. A análise dos resultados sugere que a cloroquina, hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir e o plasma convalescente são potenciais opções terapêuticas para o tratamento do COVID-19.

Tabela 1: Artigos utilizados na pesquisa que relatam os principais tratamentos utilizados na busca de um tratamento eficaz ao COVID-19.

Autor/ Ano	País	Principais Resultados
Gautret et al., 2020	França	Nenhuma diferença significativa foi observada entre pacientes tratados com hidroxicloroquina e pacientes controle em relação ao sexo. Azitromicina direcionada a hidroxicloroquina foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus. O tratamento com hidroxicloroquina é significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.
Gao et al., 2020	China	O fosfato de cloroquina é superior ao controle tratamento na inibição da exacerbação da pneumonia. O medicamento é recomendado a ser incluído na próxima versão das Diretrizes para Prevenção, Diagnóstico e Tratamento Pneumonia Causada pelo COVID-19, emitida pela Comissão Nacional de Saúde do Povo República da China para o tratamento da infecção por COVID-19 em populações maiores no futuro.
Borba et al., 2020	Brasil	O grupo de alta dosagem apresentou mais casos de QTc intervalo superior a 500 milissegundos (7 de 37 [18,9%]) em comparação com o grupo de baixa dosagem (4 de 36 [11,1%]). Os achados preliminares deste estudo sugerem que a maior dosagem de CQ não deve ser recomendada para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 por causa de seus riscos potenciais, especialmente quando tomados concomitantemente com azitromicina e o seltamivir.
Millán-Oñate et al., 2020	Colômbia	Progressivamente, sua condição clínica melhorou e, no dia 9, o paciente rRT-PCR para SARS-CoV-2 se tornou negativo. O paciente recebeu alta e isolado em casa por 14 dias. Este e outros casos COVID-19 exigem resultados urgentes de ensaios clínicos que apoiam abordagens terapêuticas baseadas em evidências para esta pandemia e o gerenciamento clínico.
Huang et al., 2020	China	Os resultados sugerem que a cloroquina possui ligeira vantagem sobre o Lopinavir /Ritonavir. A cloroquina pode ser uma opção econômica e barata entre muitas terapias propostas. Na ausência de uma cura específica, drogas antigas como a cloroquina pode ser reaproveitada para combater esta nova doença e salvar vidas em todo o mundo.
Shen et al., 2020	China	Após a transfusão de plasma, a temperatura corporal normalizou-se em 3 dias em 4 de 5 pacientes, o escore SOFA diminuiu e o PAO2/FIO2 aumentou em 12 dias (intervalo: 172-276 antes e 284-366 depois). As cargas virais também diminuíram e se tornaram negativas. A administração de plasma convalescente contendo anticorpo neutralizante foi acompanhada de melhora do estado clínico.
Ye et al., 2020	China	A transfusão de plasma convalescente levou a uma resolução das opacidades em vidro fosco (GGOs) e consolidação no paciente no 1, no 2, no 3, no 4 e no 6. Nos pacientes no 1 e no 5 que apresentaram SARS-CoV-2 em esfregaço de garganta, a terapia com plasma convalescente provocou uma eliminação do vírus. Essa intervenção tem um significado especial para eliminar o SARS-CoV-2 e acredita-se ser uma terapia de ponta promissora durante a crise pandêmica de COVID-19.
Anh et al., 2020	China	Ambos os pacientes apresentaram pneumonia grave com síndrome do desconforto respiratório agudo e apresentaram um resultado favorável após o uso de plasma convalescente; os pacientes apresentaram melhora na oxigenação e radiografia de tórax com diminuição da marcadores e cargas virais. Os casos sugerem que o plasma convalescente de pacientes que se recuperaram da infecção por COVID-19 pode ser uma opção adicional para tratar pacientes sem causar efeitos adversos graves.
Zhang et al., 2020	China	Três pacientes foram testados quanto a vírus carga ou anticorpos IgM e IgG. Carga do vírus SARS-CoV-2 após plasma convalescente a transfusão caiu significativamente (de 55 105 para 3,9 104 a 180 cópias / mL). Os quatro pacientes (incluindo uma mulher grávida) se recuperaram da infecção por SARS-CoV-2. O plasma convalescente pode ser uma terapia potencial para pacientes críticos infectados com SARS-CoV-2. Não se observou reações adversas graves associada à transfusão de plasma convalescente.
Cao et al., (2020)	China	O tratamento com lopinavir/ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo até a melhora. Mortalidade aos 28 dias foi semelhante no grupo lopinavir-ritonavir e no grupo de tratamento padrão (19,2% vs. 25,0%; diferença, - 5,8 pontos percentuais; IC95%, -17,3 a 5,7). Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, nenhum benefício foi observado com o tratamento com lopinavir-ritonavir além do tratamento padrão.

Continuando Tabela 1

Duan et al., 2020	China	Os resultados de 10 casos graves em adultos mostraram que um (200 ml) de PC foi bem tolerada e ocorreu melhoria dos sintomas clínicos nos 10 pacientes, especialmente febre, tosse, falta de ar e dor no peito, desapareceram ou melhoraram bastante dentro de 1-3 dias após a PC transfusão poderia aumentar ou manter significativamente a neutralização anticorpos em alto nível, levando ao desaparecimento da viremia em 7 dias. Este estudo mostrou que a terapia com PC foi bem tolerada e poderia potencialmente melhorar os resultados clínicos através da neutralização da viremia casos graves de COVID-19.
Tang et al., 2020	China	Não foi encontrada diferença na mortalidade em 28 dias entre usuários de heparina e não usuários (30,3% vs 29,7%, P = 0,910). Porém, a mortalidade em 28 dias dos usuários de heparina foi menor do que os não usuários em pacientes com pontuação SIC ≥ 4 (40,0% vs 64,2%, P = 0,029) ou D-dímero > 6 vezes o limite superior do normal (32,8% vs 52,4%, P = 0,017). A terapia anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular, parece estar associada a um melhor prognóstico em pacientes graves com COVID-19 que atendem aos critérios da SIC ou com um D-dímero marcadamente elevado.
Negri et al., 2020	Brasil	A relação PaO ₂ / FiO ₂ aumentou significativamente nas 72 horas após o início da anticoagulação, de 254 (\pm 90) a 325 (\pm 80), p = 0,013, e mais da metade dos pacientes tiveram alta dentro de um prazo médio de 7,3 (\pm 4,0) dias. Pacientes positivos resposta à heparinização de dose sob medida, contribui para a compreensão do mecanismo fisiopatológico da doença e fornece informações valiosas para a tratamento desses pacientes muito doentes enquanto aguardamos os resultados de outros estudos controlados.
Grein et al., 2020	Estados Unidos	Melhora na classe de suporte de oxigênio, incluindo 17 de 30 pacientes (57%) recebendo ventilação mecânica extubada. Um total de 25 pacientes (47%) foram alta e 7 pacientes (13%) morreram; mortalidade foi de 18% (6 de 34) entre os pacientes recebendo ventilação invasiva e 5% (1 de 19) entre aqueles que não recebem ventilação. Nesta coorte de pacientes internados para Covid-19 grave que foram tratados com remdesivir de uso compassivo, observou-se melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%). A medição da eficácia exigirá ensaios randomizados contínuos e controlados por placebo da terapia remdesivir.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Cientistas de todo o mundo trabalham incansavelmente e informações sobre novos diagnósticos e estratégias terapêuticas e de prevenção estão se desenvolvendo rapidamente. Além do atendimento padrão, drogas antivirais e imunomoduladoras foram propostas para tratar os pacientes mais graves, visando controlar a replicação viral e regular a resposta imune (MÉGARBANE, 2020). A cloroquina é uma droga barata que existe há mais de 80 anos e foi desenvolvida como um medicamento antimalárico (GAO et al., 2020). Já a hidroxicloroquina existe desde 1955 e é semelhante à cloroquina, mas menos tóxica.

Vários ensaios Clínicos estão sendo realizados no mundo, com objetivo da descoberta da cura da COVID-19. Gao et al., (2020) em um estudo de ensaios clínicos multicêntricos com 100 pacientes realizados na China relatou que a cloroquina (CQ) ofereceu eficácia clínica superior aos controles contra a pneumonia associada ao COVID-19. Baseado nesse estudo, a Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China está considerando Cloroquina em suas diretrizes nacionais para o tratamento do COVID-19.

Muitas instituições acadêmicas nos Estados Unidos e no exterior elaboraram diretrizes institucionais para o uso de medicamentos para COVID-19, incluindo Cloroquina/hidroxicloroquina com diferentes dosagens e duração para tratamento ou profilaxia, mas não há recomendação padrão para prescrever esses medicamentos para esta doença (KESHTKAR-JAHOMI & BAVARI, 2020). Corroborando com essas indicações, Borba et al., (2020) em seus achados preliminares, sugerem que a maior dosagem de CQ não deve ser recomendada para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 por causa de seus riscos potenciais, especialmente quando tomados concomitantemente com azitromicina e oseltamivir. E ainda afirma que esses achados não podem ser extrapolados para pacientes com COVID-19 não grave. Millán-

Oñate et al., (2020) em um estudo de caso observou melhora significativa do paciente ao ser tratado com CQ.

Um estudo na França com 20 pacientes mostrou uma redução significativa na carga viral comparado ao controle em que a azitromicina associada a hidroxicloroquina foi significativamente mais eficiente para a eliminação do vírus. Os resultados do estudo foram considerados promissores por alguns cientistas, mas questionados por outros, devido a algumas limitações como o pequeno tamanho da amostra, por exemplo. Epidemiologista afirmou que cautela era necessária porque muitos tratamentos que inicialmente parecia “promissor” mais tarde provou ser prejudicial (LENZER, 2020).

No Brasil, a Anvisa liberou as pesquisas clínicas com hidroxicloroquina em busca da cura da COVID-19, no Hospital Israelita Albert Einstein (GAO et al., 2020). Até o momento, não existem estudos conclusivos que comprovam o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19 (GAO et al., 2020). A Cloroquina e hidroxicloroquina podem causar danos, com janelas terapêuticas estreitas e muitos efeitos tóxicos que pode ser particularmente problemático em idosos, que também têm maior probabilidade de sofrer de COVID-19 grave (BORBA et al., 2020).

Outras drogas também estão sendo utilizadas em estudos para o combate da COVID-19. Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, nenhum benefício foi observado com o tratamento com lopinavir-ritonavir além do tratamento padrão (CAO et al., 2020), os resultados de Huang et al., (2020) sugerem que a cloroquina possui ligeira vantagem sobre o Lopinavir/Ritonavir. Favipiravir (FPV), foi aprovado para o tratamento da nova Influenza desde 2014 (FURUTA et al., 2005), mas ainda em teste para a COVID-19.

A Ivermectina é um agente antiparasitário aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) que inibe a replicação do HIV-1 e do vírus da dengue (GONZÁLES et al., 2008) está amplamente disponível e mostrou-se efetiva na inibição do SARS-CoV-2 *in vitro* (CALY et al., 2020). Remdesivir, uma nova droga desenvolvida para o tratamento da doença causada pelo vírus Ebola (CHIH-CHIA et al., 2020), foi considerada um grande potencial e pode ser a melhor candidata ao tratamento do COVID-19 (YU-CHEN et al., 2020).

Grein et al., (2020) em seu estudo observou-se melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%) tratados com remdesivir, salienta que para aferir a eficácia ainda exigirá ensaios randomizados contínuos e controlados por placebo na terapia remdesivir. Um tratamento que está sendo estudo contra a COVID-19 é o uso de plasma convalescente coletado de indivíduos que se recuperaram do COVID-19. É possível que o plasma convalescente que contenha anticorpos para SARS-CoV-2 possa ser eficaz contra a infecção.

O uso de plasma convalescente foi estudado em surtos de outras infecções respiratórias, incluindo a pandemia do vírus influenza H1N1 2009-2010, a epidemia de SARS-CoV-1 de 2003 e a epidemia de MERS-CoV de 2012. Logo, estudos acreditam que os anticorpos do plasma de indivíduos coalescentes podem suprimir a viremia (CHEN et al, 2020; KWAN et al, 2020, AHN, 2020; SHEN et al, 2020; YE et al, 2020; HANG et al, 2020).

O Food and Drugs Administration (FDA) dos Estados unidos trabalhou com vários parceiros federais e universidades para abrir um protocolo de acesso expandido para facilitar o acesso ao plasma convalescente COVID-19. Dez pacientes graves confirmados de COVID-19 foram incluídos em um estudo na China para testar o tratamento com plasma convalescente (PC) (KAI, 2020). Este estudo mostrou que a terapia com PC foi bem tolerada e poderia potencialmente melhorar os resultados clínicos através da viremia neutralizante

em casos graves de COVID-19. A dose e o ponto de tempo ideais, bem como o benefício clínico da terapia com PC, precisam de mais investigações em grandes ensaios bem controlados (KAI, 2020). Zhang et al., 2020 realizou um estudo com quatro pacientes e verificou que o plasma convalescente pode ser uma terapia potencial para pacientes críticos infectados com SARS- CoV-2, também não foi observado reações adversas graves associada à transfusão de plasma convalescente.

Segundo Negri et al., (2020), desde o início da pandemia de COVID-19, a gravidade da doença tem sido ligada a distúrbios da coagulação, como prolongamento do tempo de protrombina, produtos de degradação elevados de fibrina, contagem reduzida de plaquetas e dímero D, constatou que o uso da heparina, reduziu o tempo de internação e de intubação, mostrando-se uma estratégia promissora para os casos graves da enfermidade. A terapia anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular, segundo Tang et al., (2020), pareceu estar associada a um melhor prognóstico em pacientes graves com COVID-19 em seu estudo com 449 pacientes.

Como foi observado, o tratamento para a COVID-19 ainda está em fase de teste, apesar do avanço alcançado, são necessários mais estudos para a definição do tratamento ideal. Portanto, é essencial destacar os preceitos da promoção da saúde em busca de reorientar as práticas de higiene, em que a situação atual vivida pela população mundial requer uma postura preventiva (TANG et al, 2020), já que essa pandemia tem causado um alto impacto a saúde pública devido a quantidade de infectados em um curto espaço de tempo (ABREU, 2020).

Foi constatado que diversas terapias medicamentosas estão sendo exaustivamente avaliadas em diferentes regiões do globo terrestre. Um conjunto variado de estratégias terapêuticas e compostos químicos estão sendo desenvolvidos e testados, e embora todas as abordagens estejam apresentando resultados encorajadores no combate ao agente viral, ainda não se alcançou uma cura definitiva. É notável que, em virtude das particularidades biológicas e da individualidade humana, somadas à constante evolução e mutação do vírus, os resultados obtidos se apresentam bastante inconclusivos quanto à obtenção de uma terapia efetiva e duradoura.

4 CONCLUSÃO

Como objetivo avaliar a perspectivas das drogas que estão sendo desenvolvidas e testadas no tratamento ao COVID-19 no Brasil e no mundo. Foi identificado que diversos fármacos estão sendo testados em pacientes infectados, a cloroquina e a hidroxicloroquina foram utilizadas na maioria das vezes de forma conjunta, seguidas da Lopinavir/Ritonavir e do Plasma convalescente em boa parte dos artigos pesquisados, com um resultado positivos em todos eles.

De acordo com as evidências atuais, sugerere-se a continuação dos experimentos farmacológicos para encontrar um tratamento definitivo e eficaz ao combate do vírus. No entanto, é importante ressaltar que as respostas positivas dos pacientes estão variando de caso a caso nesses tratamentos, mas todos têm uma resposta em comum que são a diminuição do tempo de contágio, o que nos traz uma perspectiva boa para que se possa criar um tratamento eficaz a definitivo. Portanto, as limitações do estudo incluem a falta de evidências consistentes e a necessidade de mais pesquisas para avaliar a eficácia e a segurança desses tratamentos. No entanto, os resultados apresentados nesta revisão são encorajadores e nos dão uma perspectiva positiva para o desenvolvimento de um tratamento eficaz e definitivo para a cura do COVID-19.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na pesquisa

REFERÊNCIAS

- ALGAISSI, A. *et al.* Quantification of the Middle East respiratory syndrome-coronavirus RNA in tissues by quantitative real-time RT-PCR. **Methods in Molecular Biology**, v.2099, p.99-106, 2020.
- AHN, J. Y. *et al.* Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, vol. 35, no. 14, 2020.
- ABREU, L. C. Integrated actions and strengthening of Public Health System in Brazil in a time of pandemic. **J Hum Growth Dev.**, 30(1):05-08, 2020.
- BORBA, M. G. S.; VAL, F. F. A.; SAMPAIO, V. S.; *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**. 3 (4.23): e208857, 2020.
- CHEN, L. *et al.* Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. **The Lancet**, v. 20, p. 398-400, 2020.
- CAO, Y. C.; DENG, Q. X.; DAI, S. X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. **Travel medicine and infectious disease**, v. 35, 101647, 2020.
- CÁRDENAS-CONEJO, Y. *et al.* An exclusive 42 amino acid signature in pp1ab protein provides insights into the evolutionary history of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus (SARS-CoV2). **Journal of Medical Virology**, 2020, 92: 688-692.
- CALY, L.; DRUCE, JD; CATTON, MG; *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, 104787, 2020.
- CHIH-CHIA, LU; MEI-YU, CHENA; YUH-LIH, CHANG. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. **Journal of the Chinese Medical Association** 83(6): p. 534-536, 2020.
- DOUCLEFF, Michaelleen. **Scientists go deep on genes of SARS-like virus**. NPR, 2012. Disponível em: <<https://www.npr.org/sections/health-shots/2012/09/25/161770135/scientists-go-deep-on-genes-of-sars-like-virus?t=1582641173811>> Acesso em 25 mar. 2020.
- FURUTA, Y *et al.* Mechanism of action of T-705 against influenza virus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 49(4):981-6, 2020.
- GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in the treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. **Bioscience Trends**, 14: 72-73, 2020.
- GAUTRET, P.; LAGIER, J.C.; PAROLA, P.; *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, 105949, 2020.
- GONZÁLEZ, A C. *et al.* The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. **The AAPS journal**, 10(1), 42-46, 2008.

- GREIN, J. *et al.* F.-X. Lescure; E. Nicastrì *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, 382: 2327-2336.
- HAN, H. *et al.* SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. **Lancet Infect Dis**, V. 20, p. 655-656, 2020.
- HUANG, M. *et al.* Treating COVID-19 with Chloroquine. **Journal of Molecular Cell Biology**, 00(00), 1-4, 2020.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v.395, n.10223, p.497-506, 2020.
- HANG, B.; LIU, S.; TAN, T. *et al.* Treatment with Convalescent Plasma for Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection. **Chest**, v. 158, p. e9-e13, 2020.
- KESHTKAR-JAHROMI, M; BAVARI, S. A Call for Randomized Controlled Trials to Test the Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine as Therapeutics against Novel Coronavirus Disease (COVID-19). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 00(0), p. 1-2, 2020.
- KWAN, K. *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **PNAS Latest Articles**, 117 (17) 9490-9496, 2020.
- KAI, Duan *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 117 (17) 9490-9496, 2020.
- LENZER, J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. **BMJ**, 369: m1335, 2020.
- LUO, C., *et al.* Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an, Jiangsu Province, China. **JAMA Network Open**, 3(3): e204583, 2020.
- LU, Hongzhou; WENG, Xinhua. Progress in research on severe acute respiratory syndrome. **Journal of Clinical Internal Medicine**, v.20, n.5, p.225-227, 2003.
- MÉGARBANE, B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. **Clinical Toxicology** (Philadelphia, Pa.), 59(1), 70-71.
- MILLÁN-OÑATE, J.; MILLAN, W.; MENDOZA, L. A.; *et al.* Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, 19: 16, 2020.
- NEGRI, E. M. *et al.* Heparin Therapy Improving Hypoxia in COVID-19 Patients - A Case Series. **Frontiers in physiology**, 11, 573044, 2020.
- ONG, S. *et al.* Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. **JAMA**, 323(16), 1610-1612, 2020.
- PAN, Y. *et al.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. **The lancet**, V. 20, p. 411-412, 2020.
- PIMENTEL, R. M. M. *et al.* The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. **J Hum Growth Dev**, 30(1):135-140, 2020.

SHEN, C.; WANG, Z.; ZHAO, F. *et al.* **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** *JAMA*, 323(16): 1582-1589, 2020.

TANG, N.; BAI, H.; CHEN, X. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J. Thromb. Haemost**, 18:1094–1099, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus - Japan (ex-China)**, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/16-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/>> Acesso em 24 mar. 2020.

WANG, H. J. *et al.* Review and Prospect of Pathological Features of Corona Virus Disease. **Fa yi xue za zhi**, v.36, n.1, p.16–20, 2020.

YU-CHEN, CAO; QI-XIN, DENG; SHI-XUE, DAI. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, 101647, 2020.

YE, M.; FU, D.; REN, Y. *et al.* Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 1890-1901, 2020.

ZHU, Na *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. **New England Journal of Medicine**, v.382, n.8, p.727-733, 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270–273, 2020.

ZHAO, Wenming *et al.* 2019 Novel Coronavirus Information Base. **Heredity**, 2020, 42(02): 212-221.