

INCERTEZAS E EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA PROSPECÇÃO

UNCERTAINTIES AND EVOLUTION IN THE TREATMENT OF COVID-19: A PROSPECT

Maristella Fernandes Santos Pimenta¹
Luciana Arantes Dantas²

RESUMO: O mundo vem enfrentando uma pandemia causada pela doença COVID-19, que é uma variação da família do Coronavírus causadora de infecções respiratórias. O trabalho proposto traz um estudo sobre as incertezas e evoluções no tratamento contra esta doença, analisando os fármacos em fase de testes clínicos direcionados aos medicamentos com grau de eficácia satisfatório e insatisfatório. O referencial teórico está vinculado aos artigos científicos no ramo da medicina, laboratórios farmacêuticos e sites científicos. A busca pelos artigos científicos foram a partir do portal Google Acadêmico e as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Science Direct, entre outras. Na abordagem deste estudo é evidenciado dados epidemiológicos e diagnósticos laboratoriais dos infectados, juntamente com o mapeamento dos fármacos Remdesivir, Dexametasona, Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir (L/R), Umifenovir, Tocilizumab e Molnupiravir. utilizados durante o processo de cura e abordando as incertezas que permeiam esta enfermidade. Além dos avanços tecnológicos e científicos frente ao diagnóstico, meios de reabilitação pós contaminação com o SARS-Cov-2 é evidenciado o desenvolvimento de novas vacinas aprovadas na prevenção da doença, como a Oxford, Moderna, Pfizer, BioNTech e CoronaVac (Butantan). Ressaltamos que nem um dos fármacos observados exerceram o papel completo individual, porém o tratamento precoce e em pacientes no estágio avançado salvaram vidas quando comparados com pacientes sem o uso de fármacos. Portanto, a imunização em massa está sendo a melhor alternativa em evitar óbitos e possibilita uma maior segurança em nível mundial.

Palavras chaves: Fármacos. SARS-CoV-2. Vacina.

¹Graduação - Faculdade de Farmácia/Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras

²Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade pela Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil. docente da Faculdade de Farmácia/Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

ABSTRACT: The world is facing a pandemic caused by the disease COVID-19, which is a variation of the Coronavirus family that causes respiratory infections. The proposed work brings a study about the uncertainties and evolutions in the treatment against this disease, analyzing the drugs in the clinical trials phase directed to drugs with satisfactory and unsatisfactory degree of efficacy. The theoretical framework is linked to scientific articles in the field of medicine, pharmaceutical laboratories and scientific websites. The search for scientific articles was based on the Academic Google portal and the databases of Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Science Direct, among others. In the approach of this study, epidemiological data and laboratory diagnoses of those infected are evidenced, along with the mapping of the drugs Remdesivir, Dexamethasone, Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir (L/R), Umifenovir, Tocilizumab and Molnupiravir. used during the healing process and addressing the uncertainties that permeate this disease. In addition to technological and scientific advances in diagnosis, means of rehabilitation after contamination with SARS-Cov-2, the development of new vaccines approved for the prevention of the disease, such as Oxford, Moderna, Pfizer, BioNTech and CoronaVac (Butantan), is evidenced. We emphasize that not one of the drugs observed played a complete individual role, but early treatment and in patients at an advanced stage saved lives when compared to patients without the use of drugs. Therefore, mass immunization is being the best alternative to prevent deaths and allows for greater safety worldwide.

Keywords: Drugs. SARS-CoV-2. Vaccine.

1 INTRODUÇÃO

Pertencendo a família *Coronaviridae*, o vírus SARS-Cov-2 é uma variação que leva o nome de acordo com sua aparência de coroa, cujas características são observadas em microscopia eletrônica de varredura devido à presença de glicoproteínas de superfície que ornaram o vírus. Dentro desta família existem subfamílias: *Letovirinae* e *Orthocoronavirinae*. *Orthocoronavirinae* submete aos gêneros *Alphacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Betacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O alfa coronavírus faz parte do gênero *Betacoronavirus*, que habitualmente infectam os mamíferos já os *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* contaminam gêneros aviárias e, raramente os, mamíferos (FUHR; ARAUJO, 2020).

Este novo coronavírus supostamente foi originado por meio do contato com morcegos. O SARS-Cov-2 é um vírus que alberga em seu interior material genético de RNA e possui uma grande propensão a mutações e potencial facilidade de generalização (ARAUJO *et al.*, 2020). A característica marcante do SARS-Cov-2 é sua capacidade de causar infecções respiratórias nas células do hospedeiro por meio dos receptores ECA₂, resultando a COVID-19. Diante da evolução clínica desta doença, o indivíduo pode evoluir

para um quadro de pneumonia, e concomitantemente a isso, lesões agudas e danos crônicos no sistema cardiovascular (ZHENG *et al.*, 2020). Além, de gerar sequelas no Sistema Nervoso Central e nos pulmões do indivíduo infectado (COMOLI, 2020).

As primeiras vítimas atingidas pelo vírus SARS-Cov-2 foram identificadas em dezembro de 2019 na cidade Wuhan, localizada na China. Estima-se um total 251.266.207 de vítimas infectadas e ocasionando óbitos de 5.070.244 milhões de pessoas em vários países até a data de 11 de novembro de 2021 (OMS, 2021). O vírus SARS-Cov-2 pode atingir qualquer vítima, independentemente da idade, demonstrando rapidamente a síndrome respiratória aguda. Entretanto, os humanos de meia-idade e idosos são as vítimas mais afetadas pela síndrome (ARAUJO *et al.*, 2020).

O índice de mortalidade do vírus é mais baixa em relação aos demais tipos de coronavírus, mas sua versatilidade em transmissão tem ocasionado alta no número de casos e mortes em comparação às demais. Sua propagação é predominantemente através de gotículas contaminadas a secreções da orofaringe de uma vítima contaminada para outra vítima livre da infecção, além do contato com territórios e utensílios contaminados, onde o vírus se mantém viável por até 72 horas, podendo ocorrer via fecal-oral (AQUINO *et al.*, 2020).

A transmissão do SARS-Cov-2 é alarmante devido à demora do tempo médio de incubação, chegando de 5 a 6 dias (variando de 0 a 24 dias), e devido a pessoas assintomáticas, pré-sintomáticas ou com sintomas leves podem transmitir a doença rapidamente. Em função da alta taxa de transmissão, a pandemia ocorrida por este agente causador vem suscitando desafios clínicos e grandes questões sociais (AQUINO *et al.*, 2020).

Levando em consideração as particularidades da referida doença, os fármacos surgem como opção imediata ou paliativa no combate ao COVID-19, existindo uma profusão discursiva a respeito das drogas e substâncias envolvidas no tratamento, gerando incertezas em relação a efetividade de alguns medicamentos. A quantidade alarmante de mortos no Brasil e no mundo evidencia a importância de encontrar a melhor escolha e combinações de medicamentos que combatam de forma eficaz e segura (SILVA; AZIZE, 2020).

Desse modo é importante identificar os fármacos que estão em fase de teste no Brasil e no mundo, seus respectivos graus de eficácia, bem como seus efeitos colaterais

apresentados durante o tratamento. Por isso, se torna relevante explorar o entendimento a respeito das características e efeitos de tais medicamentos, visando evidenciar a evolução clínica e os resultados satisfatórios no tratamento da COVID-19 em níveis ambulatorial e hospitalar.

1.1 Revisão de Literatura

1.2 Surgimento e transmissão do Covid-19

Em 31 de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foram identificados os primeiros casos de uma pneumonia desconhecida (BRITO *et al.*, 2020). Os países China, Canadá e Estados Unidos rapidamente conseguiram barrar a evolução do vírus 18 anos após os primeiros casos da SARS-Cov até o surgimento da nova cepa denominada SARS-Cov-2. Com alto grau de transmissibilidade, a nova cepa se alastrou de forma rápida e avassaladora (CAIRES, 2020). No Brasil, o primeiro caso surgiu em São Paulo no dia 26 de fevereiro de 2020. E, após isso, milhares de casos foram confirmados no país (BRITO, 2020).

Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde nomeou a doença COVID-19 como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-Cov-2), cujo agente etiológico era referenciado como 2019-nCoV. Esta enfermidade está associada com uma alta carga inflamatória que pode induzir a inflamação vascular, miocardite e arritmia cardíaca (MCLNTOSH; HIRSCH; BLOOM, 2020, p.1). As vias de transmissão relatadas de SARS-Cov-2 em humanos são: inalação de gotículas carregadas de vírus, contato próximo com pessoas infectadas e contato com superfícies contaminadas com o vírus (LIU; NING; CHEN *et al.*, 2020, p.2).

Em função da alta taxa de transmissibilidade do vírus, a pandemia do COVID-19 vem suscitando desafios clínicos e grandes questões sociais, isto requer uma intervenção, onde os fármacos são utilizados como estratégia terapêutica moderna, pois a identificação dos princípios ativos que podem ser usados no tratamento dos pacientes infectados tem sido uma alternativa a curto prazo. Sendo assim, o desafio é encontrar a combinação de medicamentos que respondam melhor ao tratamento, com taxa satisfatória de recuperados, atrelado a efeitos colaterais mitigados (OLIVEIRA, 2020). Para Ferreira e Andricopulo (2020), o tratamento da doença exige protagonismo, e o desenvolvimento de antivirais contras proteínas-alvo do SARS-Cov-2 tende a ser a aposta mais sensata.

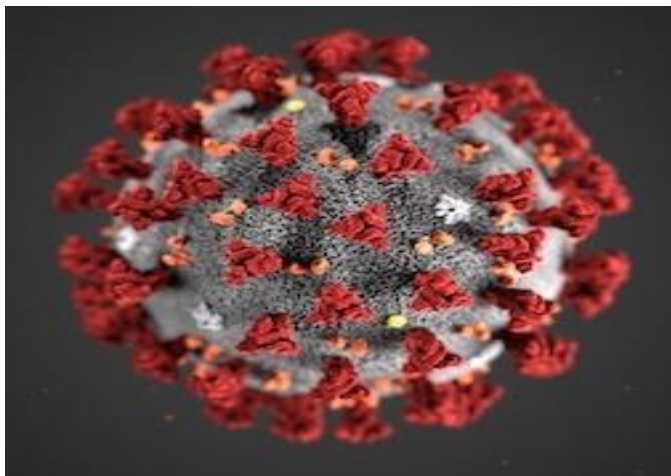
1.3 Coronavírus

Os coronavírus possuem um imenso (30+ kb) genoma de RNA de fita comum de acepção positiva que sistematiza em várias fases de leitura transitável. Um quadro cifra a proteína spike (proteína S), que consiste em uma proteína de fusão da classe I que intercede a ligação do vírus até os receptores da superfície celular posteriormente pela absorção dos endossomos na maioria dos coronavírus (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Em várias espécies de coronavírus, a proteína S é clivada nas duas subunidades, S₁ e S₂, normalmente por proteases semelhantes à furina. A clivagem proteolítica das proteínas S e a agremiação das membranas virais e endossômicas permitem a liberação de RNA viral no citosol. O genoma do RNA compatível à nucleoproteína e então surge no ERGIC, formando partículas virais. Após a montagem, os vírions são flexionados para a superfície da célula em vesículas e exocitados. Muitas proteínas acessórias, que mostram importância para a patogênese, são expressas, mas nem todas são caracterizadas funcionalmente (AMANAT; KRAMMER, 2020).

A Figura 1 demonstra a morfologia ultraestrutural do SARS-Cov-2, agente causador da COVID-19, responsável pelo surgimento da pandemia infectocontagiosa (BRITO *et al.*, 2020).

Figura 1 – Morfologia ultraestrutural do SARS-Cov-2.



Fonte: BEST PRACTICE -BMJ (2020)

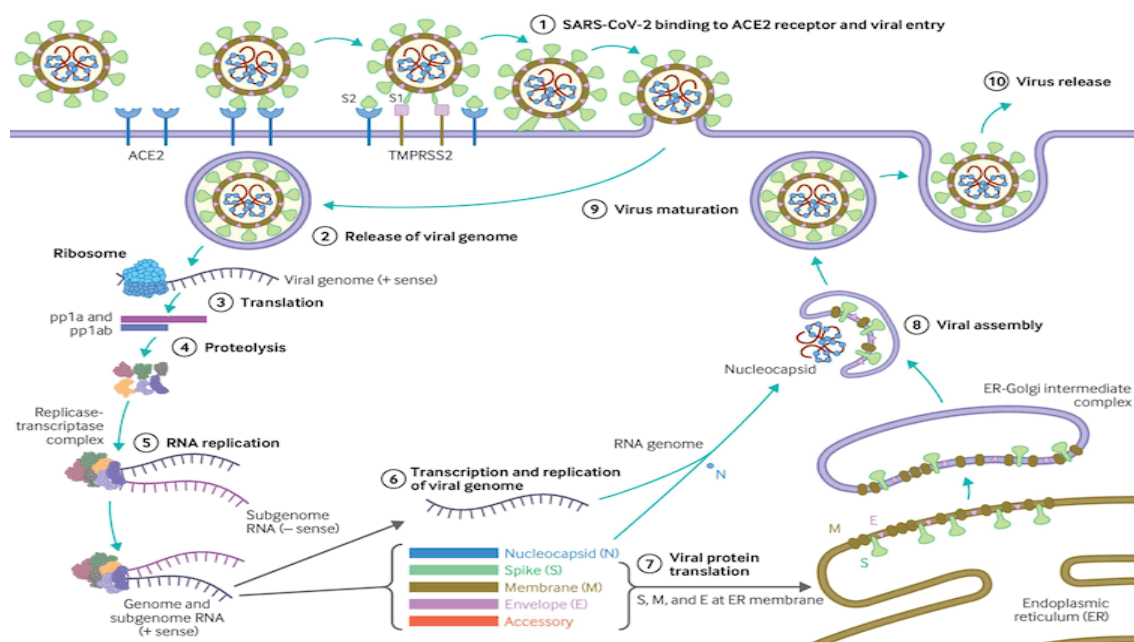
O coronavírus ficou conhecido por causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave em seres humanos em 2002 e 2003, por ter acometido com pessoas com febre alta e infecções graves no sistema respiratório, porém somente alguns países sofreram com o vírus nessa época. O SARS-Cov-2 teve sua identidade genética conhecida em nível

mundial devido ao aumento de casos em proporções continentais, sendo que no dia 12 de janeiro de 2020 a China compartilhou a subsequência genética do agente causador com a OMS – Organização Mundial da Saúde e demais países (BRITO *et al.*, 2020; OMS, 2020). A Organização Panamericana da Saúde – OPAS (2020) relata que no mesmo mês, a OMS reconheceu que a COVID-19 seria uma emergência de saúde pública tendo se tornado oficialmente uma pandemia no dia 11 de março do mesmo ano.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC (2020), a replicação viral segue as seguintes etapas: 1. Adsorção (Spike/receptor); 2. Liberação genoma Viral p/ interior celular; 3. Tradução de enzimas do complexo; Replicação/Transcrição (poliab); 4. Transcrição do RNAm em segmentos de polaridade negativa; 5. Transcrição do RNAm em segmentos de polaridade; 6. Tradução de proteínas estruturais; 7. Replicação do RNA genômico; 8. Composição do novo vírion; 9. Liberação da partícula viral.

Acrescenta também que a replicação viral não é estática e existe um tempo da adsorção do vírus às células hospedeiras até a liberação de outras partículas virais. O SARS-Cov-19 é liberado por brotamento logo após sua saída na célula, sendo que o vírus adsorve nas outras células vizinhas e, assim, sucessivamente (SBAC, 2020). De acordo com a Figura 2 podemos analisar as etapas demonstrativas do ciclo em repetições viral.

Figura 2 – Ciclo de repetição viral do SARS-Cov-2.



Fonte: BEST PRACTICE - BMJ (2020)

Com o processo de propagação do vírus surgiram novas variantes, sendo as principais B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, e segundo a OMS a alteração nas nomenclaturas foram denominadas para facilitar a identificação e reduzir os estigmas geográficos. Sendo elas **Variante Alfa:** a antiga B.1.1.7, que foi identificada no Reino Unido; **Variante Beta:** a antiga B.1.351, que foi identificada na África do Sul; **Variante Gama:** a antiga P.1, identificada no Brasil; e **Variante Delta:** a antiga B.1.617.2, que foi identificada na Índia (PINHEIRO, 2021).

2. Epidemiologia

A epidemiologia significa o estudo sobre população sob os aspectos e as dimensões relativas ao comportamento e à evolução de problemas de saúde coletiva, para incidência, distribuição, e possível controle dos determinantes das doenças. Os estudos epidemiológicos da COVID-19 vêm buscando entender suas características e seu comportamento, referente aos seus determinantes biológicos, sociais e ambientais. Os aspectos dos estudos epidemiológicos quantitativos relativos à COVID-19 podem compreender assuntos sobre quantidade de casos como: existência da doença na população, mortalidade, nível de gravidade em países e cidades etc. (BRASIL, 2021).

Essas quantificações são estudadas em relação aos casos novos, já os estudos epidemiológicos abordam também aspectos relativos a fatores de risco e causalidade, e à utilização de recursos e medidas de tratamento e prevenção. As tabelas 1 e 2 nos fornecem dados segundo a Organização Mundial de Saúde em relação a situação alarmante da pandemia no Brasil e no mundo em 2021 (BRASIL, 2021).

Tabela 1 – Situação por região a nível mundial em novembro de 2021.

Região	Casos - Total Cumilativo	Mortes - Total Cumulativo
Global	251.266.207	5.070.244
Américas	94.698.325	2.313.652
Europa	79.977.226	1.468.893
Sudeste da Ásia	44.204.930	698.200
Mediterrâneo Oriental	16.525.501	304.573
Pacífico Ocidental	9.679.348	133.422
África	6.180.113	151.491

Fonte: Organização Mundial da Saúde (2021)

Tabela 2 – Situação dos casos e mortes nos principais países em novembro de 2021.

Países	Casos - Total Cumilativo	Mortes - Total Cumulativo
Estados Unidos	46.413.663	751.610
Índia	34.401.670	462.189
Brasil	21.897.025	609.756
Reino Unido	9.406.005	142.338
Federação Russa	8.952.472	251.691
Turquia	8.315.424	72.713
França	7.017.897	115.613

Fonte: Organização Mundial da Saúde (2021)

2.4 Diagnóstico laboratorial do Covid-19

Para diagnosticar a doença, é indispensável o uso dos meios metodológicos laboratoriais, para contribuição da mitigação ou interrupção da dispersão do SARS-Cov-2. A infecção por coronavírus ocorre em três estágios em sua evolução de acordo com o surgimento dos sintomas: o primeiro estágio favorece a premeditação assintomática com ou sem vírus reveláveis; no segundo estágio tem-se um lapso sintomático não grave e vírus reagente; e no terceiro, o vírus se torna mais abundante no hospedeiro e significativa (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Os ensaios laboratoriais consistentes para a detecção do vírus são por RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) em tempo real permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda. O RT-PCR deve ser realizado com até 7 dias a partir dos primeiros sinais e sintomas do vírus no corpo. Entretanto, os testes sorológicos que permitem identificação dos anticorpos IgM e IgG ao SARS-Cov-2, não são recomendados para a detecção do vírus em pacientes com sintomas recentes, a boa acurácia diagnóstica do vírus é detectada em um tempo superior ao de 8 dias (BRASIL, 2020).

A técnica RT-PCR é específica e indispensável, e quando bem realizada proporciona mais assertividade nos diagnósticos. As amostras são obtidas por aspirado da nasofaringe, swab nasal e oral, podendo ser acrescentado as técnicas de secreção respiratória do trato inferior, escarro, lavado broncoalveolar ou traqueal. Após a realização do teste, se o resultado se apresentar não reagente, é aconselhável a repetição do mesmo (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Em relação ao método sorológico, sua utilização é voltada para diagnóstico da presença de anticorpos IgA, IgM e IgG. Esta análise é uma das mais utilizadas no Brasil, pois é considerada uma metodologia rápida e com o custo-benefício satisfatório. O vírus começa a dispensar anticorpos a partir do sétimo dia de infecção (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Após a efetivação do teste sorológico, mesmo o resultado sendo negativo não se pode descartar a possibilidade de vírus reagente no corpo, em função da janela imunológica.

As principais técnicas sorológicas no diagnóstico da COVID-19 são a partir da investigação das imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) produzidas no indivíduo infectado, sendo sua detecção por quimioluminescência, ELISA e eletroquimioluminescência com 96% de especificidade em todos os métodos (Tabela 3 e 4).

Tabela 3 – Técnicas Sorológicas para o diagnóstico da COVID-19

Exame	Metodologia	Vantagem	Acurácia (vs RT-PCR)	
			Sensibilidade	Especificidade
Sorologia IgM/IgG	Quimioluminescência	Resultados Isolados de IgM/IgG	87,20%	96%
Sorologia IgA/IgG	ELISA	IgA apresentando uma sensibilidade mais precoce	95%	96%
Anticorpos totais	Eletroquimioluminescência	Alta sensibilidade	95%-99%	96%
Algoritmo sorológico	Eletroquimioluminescência Quimioluminescência	Testagem em duas etapas com	95%-99%	96%

Fonte: Rede de Saúde Integrada – DASA (2020)

Tabela 4 – Detecção de imunoglobulinas na COVID-19

Imunoglobulina	Positividade (%)	Aparecimento após os Sintomas
IgA	92,7	~ 5° dia
IgM	85,4	~ 5° dia
IgG	67-78	10 a 18 dias

Fonte: NOGUEIRA; SILVA (2020)

2.5 Surgimento das vacinas e tratamento

Os pesquisadores, desde o início da pandemia, conjuntamente com os laboratórios, iniciaram a corrida por uma vacina eficaz e segura contra o COVID-19. Pôde-se

acompanhar as etapas dos diferentes estudos visando mitigar os efeitos causados pelo vírus SARS-CoV-2. Posteriormente, no mesmo ano, algumas vacinas receberam a autorização para ser utilizada emergencialmente nos Estados Unidos e em alguns países Europeus. No Brasil, no dia 17 de janeiro de 2021, foi vacinada Monica Calazans, enfermeira da UTI do Instituto Emilio Ribas, na cidade de São Paulo, no mesmo dia em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, autorizou sua aplicação (CASTRO, 2021).

Os estudos para a produção das vacinas têm um alto valor agregado em pesquisa e desenvolvimento, e para uma vacina ser licenciada é necessário múltiplas etapas que podem levar anos. Nesta luta contra o tempo para salvar vidas, os laboratórios farmacêuticos, juntamente com pesquisadores do mundo, potencializaram as pesquisas. Um balanço efetuado pela Organização Mundial da Saúde, no período de 12 a 18 meses, resultaram 188 vacinas pesquisadas, porém somente 6 estavam na fase final, sendo elas Vacina de Oxford, vacina moderna, Pfizer e BioNTech, CoronaVac, Sinopharm, Sputnik (SILVA; NOGUEIRA, 2020). Em relação às principais destacamos as mais utilizadas no mundo.

Oxford/AstraZeneca: A tecnologia adaptada é o uso do vetor viral. O adenovírus é manipulado geneticamente após e inserido o gene da proteína “Spike” (proteína “S”) do Sars-CoV-2 (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

538

CoronaVac: Utiliza a tecnologia de vírus inativado (morto), ao ser injetado no organismo, esse vírus não é capaz de transmitir doença, mas induz uma boa resposta imunológica (BUTANTAN, 2021).

Moderna: A vacina baseada em RNA mensageiro (mRNA-1273) que codifica a proteína S estabilizada, tem uma produção de grande quantidade de anticorpos neutralizantes, com valores semelhantes aos de amostras de soro dos pacientes convalescentes, como dos eventos adversos autolimitado (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

Pfizer: Com resposta na indução de imunidade humoral e celular em seus estudos de Fase 1 e 2 mostraram títulos de anticorpos neutralizadores em média 1,8 a 2,8 vezes maiores quando comparados com painel de soros humanos convalescentes de COVID-19 (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

O processo de fabricação vacinal acontece por meio de estudos clínicos laboratoriais, no qual são realizados testes em animais para medição da dosagem e

toxicidade. Após isso inicia-se os ensaios clínicos em humanos, que acontece em 3 estágios, sendo: o estágio 1, em uma classe de voluntários adultos e jovens com a saúde estável a vacina é inoculada, para ter a certeza se ela proporciona uma resposta no sistema imunitário e estabelecer a dosagem; estágio 2, a vacina é conduzida a centenas de voluntários para identificar sua segurança, os voluntários têm as mesmas idades, aspecto e sexo (OMS, 2020).

Nesse estágio são realizados múltiplos ensaios que são analisados em vários grupos etários. Outro grupo de voluntários que não recebeu a vacina é inserido neste estágio com o intuito de comparação, para revelar as alterações que o grupo vacinado concede à vacina ou ocorreram por acaso; estágio 3, a vacina é inserida a milhares de voluntários e analisada em outro grupo de humanos que não tomaram a vacina, mas receberam uma substância que realiza uma comparação, para permitir desvendar se a vacina é eficaz contra o vírus. O próximo passo destinado é para estudar a sua segurança num grupo maior de voluntários (OMS, 2020).

E depois das etapas, a vacina precisa passar pelo crivo das agências reguladoras para posterior composição e formação da vacina. Os pós-licenciamento é mais uma fase do processo em que se faz a prescrição dos efeitos adversos. Este processo pode levar meses ou até anos, porém, em decorrência da pandemia, foi necessário buscar de forma emergencial cada um desses processos, sem causar prejuízo à segurança da vacina (BUTANTAN, 2021).

2.6 Protocolos para o tratamento da COVID-19

Subsiste aproximadamente 2.000 registros de ensaios clínicos específicos na busca dos fármacos confirmados para o Covid-19 sendo moléculas minúsculas, o que, até o momento, não há um antiviral específico para o SARS-COV-2 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

O Remdesivir é uma medicação aprovada pelos norte-americanos, este fármaco manifestou resultados animadores nos estudos clínicos. Outro fármaco muito utilizado como coadjuvante ao tratamento é o princípio ativo da Dexametasona, apresentando resultados significativos no que tange à redução de mortes em vítimas graves submetidos à ventilação mecânica invasiva e oxigênio, pois o corticoide contém propriedades anti-inflamatória e imunossupressora (KUPFERSCHMIDT, 2020) *apud* (ARAUJO, 2020).

Os fármacos biológicos como anticorpos monoclonais, anticoagulantes e até proteínas específicas estão sendo submetidas a passarem por triagens clínicas para ser definido algo lícito na terapia da doença (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

A Ivermectina é um antiparasitário que gerou muitas discussões frente ao tratamento da COVID-19, foi aderido na prevenção e tratamento inicial por uma parte da classe médica, porém não há comprovação científica para este fim. Diante das notícias veiculadas sobre medicamentos que contêm ivermectina para o tratamento da COVID-19, a ANVISA esclareceu sobre o uso. De acordo com a Agência, não existem estudos conclusivos que comprovem o uso desse medicamento para o tratamento, bem como não existem estudos que refutem esse uso, como também na prevenção da COVID-19 no Brasil. Nesse sentido, as indicações aprovadas para a Ivermectina são aquelas que constam na bula do medicamento. Cabe ressaltar que o uso do medicamento para indicações não previstas na bula é de escolha e responsabilidade do médico prescritor (ANVISA, 2020).

Várias pessoas fizeram o uso da Cloroquina no tratamento da COVID-19 de forma esporádica e é dificilmente relatada em publicações científicas. Este fármaco é um medicamento indicado principalmente para o tratamento da malária, amebíase hepática, artrite reumatoide e lúpus. A publicação de um primeiro estudo sobre o tratamento anunciou a possível eficácia da Cloroquina com ação terapêutica na pneumonia ocasionada pelo agravamento do quadro, e o estudo relatou a investigação em torno de 100 infectados, porém não apresentou a utilização dos ensaios metodológicos necessários ao estudo (ARAUJO *et al.*, 2020).

Em ensaio clínico (Registro Europeu de Ensaio Clínicos, 2020-000890-25), em forma de estudo caso-controle foi conduzido em 36 pacientes, dos quais 20 foram tratados com hidroxicloroquina 200 mg \times 3 ao dia por 10 dias e 16 não tratados. Além disso, 6 dos pacientes que estavam usando hidroxicloroquina receberam também Azitromicina, 500 mg no dia 1, seguidos por 250 mg por dia, durante 4 dias. A carga viral negativou em proporção maior estatisticamente significativa nos pacientes tratados com hidroxicloroquina, e em maior proporção nos pacientes que também receberam Azitromicina, com relação aos que não receberam nenhuma das duas moléculas (ARAUJO *et al.*, 2020).

Ainda com a escassez de evidências mais robustas, uma classe multicêntrico de coparticipação do Departamento de Ciência e Tecnologia e da Comissão de Saúde da Província de Guangdong emitiu e publicou o documento de consenso, do fosfato de

cloroquina, 500 mg × 2 ao dia, por 10 dias nos infectados com pneumonia por SARS-CoV-2 recorrente ao grau leve, moderada ou grave, e não apresentaram contraindicações ao uso da mesma medicação, porém não forneceram informações à metodologia adotada para construção deste consenso. Entretanto, os ensaios clínicos até o presente momento com maior número serão conduzidos na China, 16 ensaios estão cadastrados no Registro Chinês de Ensaio Clínicos. Mesmo com todos os teste e ensaios clínicos, ainda não há nada concreto sobre o uso da medicação (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

Segundo Silva *et al* (2021), o Lopinavir/Ritonavir (L/R) e Umifenovir não foram identificados benefícios nos pacientes tratados com L/R em termos de tempo na melhora clínica ou em taxa de letalidade aos 28 dias, se comparados com pacientes que receberam apenas Efficacy and Safety of IFN- α 2 β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04293887; first posted March 3, 2020; Study sponsor: Tongji Hospital o tratamento padrão. Observou-se uma melhora bem significativa nas tomografias do tórax coletadas no sétimo dia do grupo de pessoas em tratamento combinado, quando comparado ao grupo em monoterapia.

O Tocilizumab na data do dia 22/03/2020 iniciou um estudo multicêntrico realizada pela italiana Agência dos Medicamentos (AIFA), que promete avaliar a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal Tocilizumab contra o receptor da IL-6 no em uso no tratamento da pneumonia em infectados com COVID-19 (AIFA, 2021). Este estudo teve um único braço em aberto com 330 infectados e um estudo de corte observacional de dimensão a ser definido. Um posterior ensaio clínico no país da Itália (NCT04315480), testará o efeito do Tocilizumab para impedir o avanço da deterioração da função pulmonar e promover a melhora dos infectados (FIOCRUZ, 2021).

O Molnupiravir, está sendo desenvolvido pela farmacêutica MSD - Merck Sharp & Dohme com colaboração da Ridgeback Biotherapeutics, o fármaco promete atuar impedindo a replicação do vírus e se compromete em potencial de ação em diversos vírus RNA, que inclui o SARS-Cov-2. A MSD divulgou, recentemente, resultados interinos da terceira fase de outro estudo, no qual o Molnupiravir foi usado como tratamento nos primeiros dias de sintomas. Os resultados já demonstraram redução de aproximadamente 50% dos riscos de hospitalização do infectado até morte em pacientes adultos não hospitalizados com o vírus da COVID-19 desde o leve a moderado (FIOCRUZ, 2021).

O Remdesivir foi uma medicação desenvolvida pela Gilead Sciences no combate ao Ebola. Tem sido proposto no tratamento das vítimas do novo coronavírus, graças a sua capacidade de inibir uma das enzimas essenciais para a reprodução de todos os vírus RNA: a RNA polimerase (KUPFERSCHMIDT, 2020).

No ano de 2017, houve uma evidência reportada em estudo *in vitro* de inibição dos coronavírus que transmite SARS e MERS. Para a atual epidemia, não há evidência de segurança, então a OMS iniciou o ensaio clínico Solidariedade para poder avaliar também o efeito da molécula (KUPFERSCHMIDT; COHEM, 2020).

2.7 Perspectivas e a reabilitação Pós-Covid

Orsini *et al.* (2020) descreve a relação e a reabilitação em pacientes infectados com a COVID-19, de acordo com a premissa de Stanford Hall, os pesquisadores do Reino Unido reuniram evidências na condução da reabilitação. Por meio deste documento é possível observar recomendações para: reabilitação neurológica pulmonar, cardiovascular, neuro musculoesquelética e psicológicas, relacionadas como um processo multidisciplinar. Os infectados estão sob uma condição clínica e funcional de recente descoberta e estas abordagens serão de suma importância aos profissionais da saúde em suas intervenções, ajudando os infectados retomarem suas atividades normalmente.

O genial trabalho feito por Liu *et al* (2020) foi considerado pioneiro em alguns apontamentos em diversos autores, estes descreveram resultados dos efeitos de um programa para a reabilitação que durou seis semanas com sobreviventes do COVID-19. Após este programa, os autores identificaram melhoras na função pulmonar, visto pela espirometria, uma melhora na capacidade de caminhada com duração de seis minutos (ORSINI *et al.*, 2020). Ambos os trabalhos são de extremas importância para a reabilitação dos infectados, pois muitos ainda não conseguiram retornar a sua rotina em diversas situações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As drogas Azitromicina, Hidroxicloroquina, Ivermectina, Remdesivir, Dexametasona e Molnupiravir avaliadas, demonstraram a capacidade de minimizar alguns efeitos característicos da doença de forma relevante, vale ressaltar que nenhuma exerceu papel fundamental no tratamento de forma completa e individual. Assim sendo, serão

necessários mais estudos e com um maior número de vítimas. Entretanto, mesmo na ausência de dados robustos que assegurem a eficácia dessas drogas já testadas para COVID-19, os estudos feitos até aqui relatam que o tratamento precoce com alguns desses medicamentos nos estágios mais avançados da doença, ajudam a salvar mais vidas quando comparado ao tratamento sem nenhuma farmacoterapia.

Os esforços de pesquisas são necessários por parte da comunidade científica nacional e internacional, para produzirem protocolos bem estabelecidos e seguros além do desenvolvimento de múltiplas vacinas com eficácia e segurança comprovadas. De todos os desafios, as principais relacionadas em resposta à COVID-19, visam garantir a imunização em massa oportuna. Uma das maiores conquistas da saúde coletiva é a vacinação, por seus benefícios imensuráveis, controlando e erradicando agravos. Ao longo da história, observa-se que as práticas de vacinação programadas e organizadas evitam milhões de óbitos e controlam a evolução de várias doenças.

REFERÊNCIAS

AIFA-AGÊNCIA ITALIANA DE MEDICAMENTOS. **Ensaio clínico Covid-19**. Disponível em: < <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19> > Acesso em 25 out. 2021.

AMANAT.R; KRAMMER, F. Vacinas SARS-CoV-2: relatórios de status. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205#fig1> > Acesso em: 19 out.2021.

AQUINO,E.M.L; LIMA, R.T.R.S. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: **potenciais impactos e desafios nos Brasil**. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2020.v25suppl1/2423-2446/pt/> > Acesso em: 17 out. 2021.

ARAUJO, L.F.S.C; STRINA.A; GRASSI, M.F.R. Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/45734/2/Araujo%20Luis%20Fernando%20S%20Castro%20Aspectos-cl%C3%ADnicos-e-terap%C3%AAuticos-da-infec%C3%A7%C3%A3o-da-COVID-19-1.pdf> > Acesso em: 20 out. 2021

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Diretrizes%20para%20Diagn%C3%B3stico%20e%20Tratamento%20da%20COVID-19%20-%20vers%C3%A3o3.pdf> > Acesso em 08 nov.2021.

BRASIL. AGÊNCIA DE VIGILANCIA SANITÁRIA-ANVISA. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/assuntos/noticias-anvisa/2020/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina > Acesso em 09. Nov.2021.

BRASIL. ISNTITUTO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA – IBICT: Epidemiologia COVID-19. Disponível em <https://www.gov.br/ibict/pt-br> Acesso em 11 Nov.2021.

BMJ. Bestpractice: **Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19)**. Disponível em:< <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>> Acesso em 14 out. 2021

BRITO, S.B.P; BRAGA, I.O; CUNHA, C.C; PALÁCIO, M.A.V; TAKENAMI, I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. Disponível em: < https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020_p-028.pdf> Acesso em: 18 out. 2021.

CASTRO.R. Vacinas contra o Covid-19: **O fim da pandemia?** Disponível em:< <https://scielosp.org/article/physis/2021.v31n1/e310100/pt/> > Acesso em 14 out. 2021.

CAIRES, L. Epidemia que começou na China. Disponível em:< <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/coronavirus-cientistas-correm-para-barrar-epidemia-que-vem-de-pais-simbolo-da-globalizacao/>> Acesso em 08 nov.2021.

COMOLI, E. **Sequelas em pacientes recuperados de Covid-19 podem persistir por longo período.** Coronavírus, Lab-19: Jul 24. Disponível em:<<https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2020/07/24/sequelas-em-pacientes-recuperados-de-covid-19-podem-persistir-por-longo-periodo>> Acesso em 02 Abr.2021.

544

CORRÊA, M.C.D.V; VILARINO, L; BARROSO, W.B.G. **Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19:** no magic bullet, V. 30, n. 300217, 2020. Disponível em: < <https://www.scielosp.org/article/physis/2020.v30n2/e300217/pt/> > Acesso em: 24 Mai. 2020.

COVID-19, p. 412, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/36153/20963>> Acesso em 28 Mar. 2021.

FERREIRA, L.L.G; ANDRICOPULO, A.D. **Medicamentos e tratamento a Covid-19.** Estudos Avançados, v. 34, n. 100, p. 7-27, 2020. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/ea/a/gnxzKMshkcpd7kgRQy3W7bP/?lang=pt>> Acesso em 24 Mai.2021.

FIOCRUZ- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Covid-19: Fiocruz participará de estudo de Fase 3 do Molnupiravir. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-participara-de-estudo-de-fase-3-do-molnupiravir> > Acesso em 25 out. 2021.

FUHR.G; ARAUJO.R.W. Coronavírus, covid-19, SARS-CoV-2 e outros – um ponto de vista virológico. Disponível em:< <https://www.ufrgs.br/jornal/coronavirus-covid-19-sarscov-2-e-outros-um-ponto-de-vista-virolologico/>> Acesso em 08 nov.2021.

GRUBER, A. COVID-19: o que se sabe sobre a origem da doença. Disponível em: < <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doe.nca/> > Acesso em 08 nov. 2021.

INSTITUTO BUTANTAN. Quais as diferenças entre as vacinas contra covid-19 que estão sendo aplicadas no Brasil. Disponível em: < <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contracovid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil> > Acesso em 08 nov. 2021.

KUPFERSCHMIDT, K; COHEM, J. Corrida para encontrar tratamentos para covid-19. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217705/> > Acesso em 20 out. 2021.

LIMA, E.J.F; ALMEIDA, A.M; KFOURI, R.A. Vacinas para covi-19- o estado da arte. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/hF6M6SFrhX7XqLPmBTwFfVs/?lang=pt#> > Acesso em 08 nov. 2021.

LIU, Y; NING, Z; CHEN, Y.; *et al.* Sars-CoV-2. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*, v. 582, n. 7813, p. 557-560, 2020. Disponível em: < <http://www.toledo.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/05/Revisa%CC%83o-Ana%CC%81lise-aerodina%CC%82mica-do-SARS-CoV-2-em-dois-hospitais-de-Wuhan.pdf> > Acesso em 11 Mai. 2021.

MCLNTOSH, K; HIRSCH, M.S; BLOOM, A. Covid-19: epidemiology, virology, and prevention, v. 147, n.126981, p.1-49, 2021. Disponível em: < <http://www.toledo.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/04/Doenc%CC%A7a-por-coronvi%CC%81rus-2019-UPTODATE.pdf> > Acesso em 28 Mar. 2021.

NOGUEIRA, J.M.R; SILVA, L.O.P. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. Disponível em < <http://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-da-covid-19-no-brasil/> > Acesso em: 15 out. 2021.

OLIVEIRA, E. E.A. Coronavírus. Prospecção científica e tecnológica dos fármacos em estudo para tratamento do Covid-19. *Cadernos de Prospecção*, v. 13, n. 2

OMS-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Painel do coronavírus da OMS (COVID-19)**. Disponível em: < <https://covid19.who.int/table> > Acesso em: 21 out. 2021.

OMS-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Como são as vacinas desenvolvidas contra a COVID-19. Disponível em: < https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed?gclid=CjwKCAiAm7OMBhAQEiwArvGi3L9F7rP9RpkRIMpMafozBTXfkgouuKvOJVFoL-y-fA1FP16XamvxRoCkBAQAvD_BwE > Acesso em: 11 Nov. 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde: **Folha Informativa Sobre COVID-19**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19> > Acesso em 14 out. 2021.

ORSINI. M; NASCIMENTO. J.S.F; NUNES. N.S.M; NASCIMENTO.J.K.F; CASTRO. R.R.T; AZIZE.M.A. A; JÚNIOR.M.S. **Reabilitação dos pacientes sobreviventes ao Covid-19: o próximo desafio.** Disponível em: <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/4318> > Acesso em 23 out. 2021.

PINHEIRO, C. Variantes do coronavírus: quem são e como se comportam. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/variantes-do-coronavirus-quem-sao-e-como-se-comportam/> > Acesso em 11 Nov.2021.

SILA, E.L.M; SILVA, V.G.S; FONSECA, G.S; ARIAS, C.A.D. O uso do lopinavir e ritonavir como alternativa terapêutica para a covid-19. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/16505-Article-214111-1-10-20210628.pdf> > Acesso em 20 out.2021.

SILVA, L.O.; NOGUEIRA, J.M.R. Acorrida pela vacina em tempos de pandemia: a **necessidade de imunização contra COVID-19.** Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/a-corrida-pela-vacina-em-tempos-de-pandemia-a-necessidade-da-imunizacao-contra-a-covid-19/> > Acesso em: 21 out.2021.

SILVA, M; AZIZE, R.L. **Substâncias sob suspeita. Regulações e incitações suscitadas pelo coronavírus.** Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, p. e300204, 2020. Disponível em: <https://scielosp.org/article/physis/2020.v30n2/e300204> > Acesso em 28 Mar.2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS- SBAC. Diagnostico laboratorial do (SARS-Cov-2) CAUSADOR DA covid-19. Disponível em: <https://www.sbac.org.br/blog/2020/03/30/diagnostico-laboratorial-do-coronavirus-sars-cov-2-causador-da-covid-19/> > Acesso em 11 Nov.2021.

TOURET.F; LAMBALLERIE.X. Cloroquina e Covid-19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147496/> > Acesso em 20 out.2021.

ZHENG, Ying-Ying; MA, Yi-Tong; ZHANG, Jin-Ying; *et al.* **COVID-19 and the cardiovascular system.** *Nature.* Published online: March 5, 2020. Disponível em: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-e-o-sistema-cardiovascular-1.pdf> > Acesso em 28 Mar.2021.