



NOTATÉCNICA
0005/24



COVID-19: existem
medicamentos para um
tratamento baseado em
evidências?



AUTORES

Ana Flávia da Silva Amorim

Larissa Helena Torres

Tiago Marques dos Reis

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS (CIM)

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

E-mail: cimunifal@gmail.com

Instagram: @cim.unifal

Facebook: Cim Unifal-MG

Site: www.unifal-mg.edu.br/cim

Telefone: (35) 99136-0717

Dra. Luciene Alves Moreira Marques

Dr. Ricardo Radighieri Rascado

005/2024

COVID-19: existem medicamentos para um tratamento baseado em evidências?

Apesar de novo, o vírus SARS-CoV-2 apresenta similaridades estruturais e filogenéticas com outros coronavírus (GUO et al., 2020; PAGANI et al., 2023; WANG et al., 2020), além de provocar uma sintomatologia semelhante a outras infecções respiratórias virais (JAIMES et al., 2020). Sendo assim, alterações imunes observadas em pacientes com SARS, MERS e influenza, contribuíram para o entendimento da patogênese, do diagnóstico, da prevenção e do tratamento da doença (LIN et al., 2020).

Dessa forma, no início da pandemia, a inexistência de tratamentos específicos para o vírus SARS-Cov-2 protagonizou diversas prescrições *off-label*, as quais definem-se como prescrições para uma indicação clínica ou doença divergente das indicações aprovadas pelas autoridades regulatórias (BARBOSA; MATOS, 2016). Diversos tratamentos prováveis foram testados e utilizados para a COVID-19, os quais foram baseados nos diferentes estágios clínicos e na fisiopatologia da doença (ASSELAH et al., 2021; GREEN et al., 2023). O reposicionamento de fármacos, ou seja, o uso, no manejo da COVID-19, de medicamentos aprovados, descontinuados ou em investigação para outras indicações clínicas, foi essencial para tentar evitar a progressão da doença e mortes, bem como para descobrir medicamentos para tratar a doença causada pelo SARS-Cov-2 (NIKNAM et al., 2022; ROBINSON et al., 2022). No entanto, vários medicamentos propostos foram desconsiderados por inexistência de evidências de eficácia em estudos preliminares.

Atualmente, com o avanço dos estudos na área, há diversas terapias farmacológicas disponíveis para o tratamento da COVID-19, incluindo medicamentos novos e reposicionados. Entre eles, os mais utilizados são: antivirais que inibem a replicação viral, anticorpos monoclonais que bloqueiam a entrada do vírus nas células hospedeiras e terapias adjuvantes que estão direcionadas a resposta imune, como anti-inflamatórios, imunomoduladores e antitrombóticos (ROBINSON et al., 2022).



- **Antivirais**

Os antivirais continuam sendo justificadamente recomendados para o início do tratamento da doença por atuarem inativando enzimas e impedindo a replicação viral (MURAKAMI et al., 2023; ROBINSON et al., 2022). O remdesivir e o molnupiravir, desenvolvidos inicialmente para o tratamento da hepatite C e da infecção pelo vírus influenza, respectivamente, foram identificados como promissores contra infecções por vírus de RNA *in vivo* e *in vitro*, incluindo SARS-CoV. Os medicamentos atuam como inibidores de polimerases (KO et al., 2020) e têm sido utilizados no tratamento da COVID-19 (NIKNAM et al., 2022; OMS, 2022).

O remdesivir é um antiviral intravenoso (SHEAHAN et al., 2017), que no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 foi associado a um menor tempo de recuperação clínica (ANGAMO; MOHAMMED; PETERSON, 2022; BEIGEL et al., 2020; SPINNER et al., 2020), redução da necessidade de oxigênio suplementar de alto fluxo e de ventilação mecânica invasiva (ANGAMO; MOHAMMED; PETERSON, 2022, HENAO-RESTREPO et al., 2022). Embora ainda sejam necessários mais estudos nos subgrupos que necessitam de oxigenoterapia, o medicamento também demonstrou redução de mortalidade nos pacientes que requerem oxigênio suplementar, mas que ainda não estão em estágio crítico, ou seja, que não necessitam de ventilação mecânica invasiva (ANGAMO; MOHAMMED; PETERSON, 2022; LEE et al., 2022).

O antiviral molnupiravir, quando administrado logo após o início dos sintomas em pacientes não hospitalizados, mostrou-se associado à diminuição da progressão da doença e à redução do risco de hospitalização e/ou morte (HUANG et al., 2023; JAYK BERNAL et al., 2022; KHOO et al., 2023). O fármaco tem a vantagem de ser administrado por via oral, o que melhora a adesão ao tratamento e permite o uso ambulatorial (SINGH et al., 2021).

O nirmatrelvir+ritonavir (Paxlovid®) é um medicamento oral, inibidor de protease, que foi desenvolvido para tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada. Seu uso, dentro dos primeiros três a cinco dias após o início dos sintomas, em pacientes de alto risco para a progressão da doença demonstrou maior efeito e prevenção de até 89% da doença grave, hospitalização e morte (PANAHI et al., 2023; ROBERTS et al., 2022; ZHENG et al., 2023).

A dificuldade de obter benefício clínico com alguns antivirais na população hospitalizada pode ser justificada pelo momento de início do tratamento em relação ao início dos sintomas e à gravidade da doença. Geralmente, na fase aguda das infecções respiratórias, o início dos sintomas é próximo ao momento do pico da replicação viral (CEVIK et al., 2021). Portanto, cabe argumentar que tratamentos antivirais devem ser iniciados o mais cedo possível, a fim de aumentar as chances de atenuar a progressão da doença (ARRIBAS et al., 2022).

- **Anticorpos monoclonais**

Os anticorpos monoclonais (mAbs), devido à sua alta especificidade e capacidade de controlar o sistema imunológico, são ferramentas profiláticas e terapêuticas bastante promissoras no combate às infecções virais. Com relação à COVID-19, os mAbs utilizam duas vias: (1) com alvo na glicoproteína de pico do SARS-CoV-2, como o casivimabe+imdevimabe e sotrovimabe; (2) visando citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas envolvidas na infecção por SARS-CoV-2, como o tocilizumabe. No entanto, o alto custo e a baixa disponibilidade limitam o impacto dos mAbs na saúde pública (PANAHI et al., 2023).

Uma Nota Técnica sobre o uso do sotrovimabe no tratamento da COVID-19 está disponível em:

[https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20240520\[141137\]NT_004-2024_-_Sotrovimab.pdf](https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20240520[141137]NT_004-2024_-_Sotrovimab.pdf)

- **Anti-inflamatórios**

A dexametasona é um glicocorticoide utilizado via oral ou intravenosa que age via supressão de citocinas inflamatórias, dentre elas a IL2, IL-6, IL-8 e TNF, que estão altamente relacionadas à fisiopatologia da COVID-19 (ANDREAKOS; PAPADAKI; SERHAN, 2021). Evidências clínicas demonstraram que uso de dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave reduziu a mortalidade, especialmente nos pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (RECOVERY, 2021; WAGNER et al., 2022).

Apesar das evidências indicarem resultados favoráveis ao controle dos sintomas da COVID-19, o uso da dexametasona e de outros corticosteroides deve ser

cuidadosamente monitorado com relação aos possíveis efeitos adversos como hiperglicemia, hipertensão e infecções secundárias. Ademais, são substratos da CYP3A4.22. Portanto, o uso concomitante com fármacos que inibem a CYP3A4, como os macrolídeos, pode aumentar a concentração plasmática dos corticosteroides. (NHEAN et al., 2021).

Também são fármacos indutores de CYP3A4, o que pode diminuir a eficácia de outros substratos da enzima, como bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas. Nesses casos, as administrações concomitantes devem ser monitoradas, e se necessário, realizar ajustes de doses (NHEAN et al., 2021). Além disso, a dexametasona e outros corticoides devem ser evitados na fase viral, já que podem restringir a resposta imune, favorecendo a replicação do vírus e o agravamento da doença (ANDREAKOS; PAPADAKI; SERHAN, 2021).

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de interleucina-6 (IL-6R). Seu uso em pacientes hospitalizados com risco de progressão da doença foi associado à redução da mortalidade (ABANI et al., 2021; KESKE et al., 2023) e ao menor risco do uso de ventilação mecânica (KESKE et al., 2023).

Assim como os corticoides, o uso de TCZ pode aumentar os riscos de imunossupressão e de infecções, devendo ser evitado em pacientes imunodeprimidos. O medicamento não tem efeitos inibitórios/indutores sobre CYP450. No entanto, a atividade do CYP450 no fígado é regulada negativamente por infecção e estímulos de hiperinflamação. Dessa forma, quando o TCZ inibe IL-6, pode ocorrer aumento das atividades do CYP450, levando ao aumento do metabolismo de drogas que são substratos dessa enzima (SHEPPARD et al., 2017).

- **Antitrombóticos**

A fisiopatologia subjacente ao estado pró-trombótico, desencadeada pela COVID-19 descreve possíveis mecanismos protetores da terapia antitrombótica. Contudo, o uso de anticoagulantes (profiláticos ou terapêuticos) deve ser guiado pelo contexto clínico do paciente e pela gravidade da doença (GODINO et al., 2021). Amplamente utilizadas na prevenção de tromboembolismos, a heparina e a enoxaparina estão entre os principais agentes anticoagulantes. Os medicamentos atuam aumentando a atividade da antitrombina III, a qual é responsável pela neutralização da trombina por meio da inibição



dos fatores de coagulação, que estão relacionados aos eventos trombóticos (HEERSTERMANS et al., 2022).

Estudos sugerem que a anticoagulação profilática e terapêutica empírica pode ser considerada em pacientes COVID-19 hospitalizados não críticos, particularmente naqueles com alto risco de trombose e baixo risco de sangramento. Entretanto, devido às limitadas informações sobre a segurança das dosagens, sugere-se tratamentos individualizados e avaliação dos parâmetros laboratoriais que indiquem alterações trombóticas, equilibrando o risco/benefício para o paciente (ALI e SPINLER, 2021; LOPES et al., 2021).

Considerações finais

As opções de tratamento para o manejo da COVID-19 evoluíram significativamente desde o início da pandemia. Diversas terapias efetivas e seguras para a doença foram desenvolvidas, representando um grande avanço na comunidade científica. Ademais, após evidências clínicas favoráveis, alguns medicamentos *off label* foram introduzidos ao tratamento, sendo aprovados para o uso em um amplo espectro de gravidade da COVID-19. Atualmente, os medicamentos que bloqueiam a entrada e a replicação viral e os que visam a resposta imune do hospedeiro frente ao SARS-CoV-2 têm um papel fundamental na prevenção do agravamento da doença e de morte.

Apesar dos avanços terapêuticos para o manejo da COVID-19 na população geral, pacientes imunocomprometidos ou com outras comorbidades são frequentemente excluídos ou subrepresentados em ensaios clínicos. Considerando a possibilidade de alterações farmacocinéticas nesses subgrupos e consequentes alterações na eficácia e segurança dos fármacos, ressalta-se a importância de mais estudos para entender o impacto de medicamentos novos e reposicionados no tratamento da COVID-19. Ainda, é importante destacar que as incertezas relacionadas às mutações do SARS-CoV-2 ao longo do tempo podem levar à resistência aos medicamentos disponíveis, implicando em um possível desequilíbrio de resultados com os estudos atuais. Dessa forma, futuros ensaios clínicos precisarão ser realizados para variantes emergentes, a fim de confirmar a efetividade e segurança dos fármacos para os pacientes com a doença.

Outro ponto importante é a definição do momento de início do uso dos medicamentos no tratamento da COVID-19, uma vez que a administração tardia pode



levar a uma resposta terapêutica inefetiva, a efeitos deletérios e gastos desnecessários. Além disso, a opção por formas de administração mais cômodas (como as de via oral e os inaladores) pode favorecer a adesão, enquanto o alto custo de alguns medicamentos pode limitar sua aquisição. Considerando ainda os esforços globais para encontrar tratamentos cada vez mais adequados ao manejo da doença, destaca-se a necessidade do desenvolvimento de antivirais orais de amplo espectro direcionados ao hospedeiro, blindados de interferências decorrentes das mutações virais, os quais poderiam ser uma prioridade, até mesmo para prevenção de futuras emergências virais.

Referências:

- ABANI, O. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, v.1, n. 397, p.1637-1645, 2021.
- ALI, M. A. M.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 31, n. 1, p. 143-160, 2021.
- ANDREAKOS, E.; PAPADAKI, M.; SERHAN, C. N. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 76, n. 3, p. 626-628, 2021.
- ANGAMO, M. T.; MOHAMMED, M. A.; PETERSON, G. M. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, v. 50, n. 1, p. 27-41, 2022.
- ARRIBAS, J. R. et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. **NEJM Evidence**, v. 1, n. 2, 2022.
- ASSELAH, T. et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 1, p. 168-184, 2021.
- BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição *off-label*, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 5, n. 3, p. 157–179, 2016.
- BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.



CEVIK, M. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 1, p. e13–e22, 2021.

GODINO, C. et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence-. **International Journal of Cardiology**, v. 324, p. 261–266, 2021.

GREEN, A. C. A. et al. Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. **BMJ Medicine**, v. 2, n. 1, p. e000276, 2023.

GUO, Y. R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, 2020.

HEESTERMANS, M. et al. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. **Cells**, v. 11, n. 20, p. 3214, 2022.

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

HUANG, P.Y. et al. Clinical efficacy and safety of molnupiravir for nonhospitalized and hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 3, p. e28621, 2023.

JAIMES, J. A. et al. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. **Journal of Molecular Biology**, v. 432, n. 10, p. 3309–3325, 2020.

JAYK BERNAL, A. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 6, p. 509–520, 2022.

KESKE, S. et al. Effectiveness of tocilizumab in non-intubated cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, v. 10, p. 1-10, 2023.

KHOO, S. H. et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 23, n. 2, p. 183–195, 2023.



KO, W. C. et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, 2020.

LEE, T.C. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 28, n.9, p. 1203-1210, 2022.

LIN, L. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 727-732, 2020.

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

MURAKAMI, N. et al. Therapeutic advances in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*. **Nature Research**, v. 19, n. 1, p. 38-52, 2023.

NHEAN, S. et al. COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 36, n. 2, p. 407-417, 2021.

NIKNAM, Z. et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 1, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Therapeutics and COVID-19: living guideline (2022). Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>>. Acessado em: 21/05/2023.

PAGANI, I. et al. Origin and evolution of SARS-CoV-2. **European Physical Journal Plus**, v.138, n. 2, 2023.

PANAHI, Y. et al. An overview on the treatments and prevention against COVID-19. **Virology journal**, v. 20, n. 1, 2023.

RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 2021.

ROBERTS, J. A. et al. Pandora's box: Paxlovid, prescribing, pharmacists and pandemic. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 52, n. 1, 2022.



ROBINSON, P. C. et al. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 119, n. 15, p. e2119893119, 2022.

SHEAHAN, T. P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 396, 2017.

SHEPPARD, M. et al. Tocilizumab (actemra). **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 13, n. 9, p. 1972-1988, 2017.

SINGH, A. K. et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 15, n. 6, 2021.

SPINNER, C. D. et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 11, p. 1048–1057, 2020.

WAGNER et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 11, n.11, 2022.

WANG, M. Y. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.

ZHENG, Q. et al. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 86, n. 1, p. 66-117, 2023.