



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 03, pp. 54930-54935, March, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24217.03.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

USO DE IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Laura Muniz de Paula*¹, Thainá de Sousa Pinto², Andresa Videira Botton², Gustavo Garcia Pacheco¹ and Fauzer Cury Ochsendorf¹

¹Estudantes de Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN) - Franca - SP - Brasil; ²Professor orientador Fauzer Cury Ochsendorf - Franca - SP - Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 11th January, 2022

Received in revised form

17th January, 2022

Accepted 20th February, 2022

Published online 30th March, 2022

Key Words:

Anti-inflamatórios não esteroidais;
Covid-19; imunobiológicos; tratamento;

ABSTRACT

Introdução: muitos coronavírus são conhecidos por infectar humanos e vários animais. Em geral, 15-30% dos resfriados comuns são causados por coronavírus humanos (HCoVs), incluindo HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. Não obstante, alguns coronavírus de reservatórios animais podem ser transmitidos a humanos, causando surtos nessa população. A epidemia de SARS-CoV em 2002, iniciada na China, adveio de morcegos e o surto de síndrome respiratória coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012 ocorreu a partir de camelos dromedários, embora também provavelmente transmitido por morcegos, no Oriente Médio. Embora a origem do surto de SARS-CoV-2 ainda não tenha sido identificada, foi relatado que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por morcegos, cobras ou pangolins. Ao contrário dos HCoVs, esses vírus zoonóticos infectam humanos e vários animais e causam doenças respiratórias graves, como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e pneumonia. O SARS-CoV-2 é citopático e, assim, induz morte celular. Padrões moleculares associados a patógenos e padrões moleculares associados a danos são, desta forma, liberados e reconhecidos pelas células do sistema imune inato, que ativam o sistema imune adquirido a partir da liberação de IL-12 pela célula apresentadora de antígeno. Isto possibilita a polarização do TCD4+ em uma resposta celular T helper-1, que libera INF-gama, o qual ativa macrófagos e linfócitos TCD8+ e polariza linfócitos B para produção de IgG. Ao fracassar em combater o patógeno, os níveis de citocinas liberadas pelas células do sistema imune (IL-2, IL-6, IL-7, TNF-alfa etc) elevam-se, culminando no quadro conhecido como tempestade de citocinas. Por conseguinte, medicamentos que atuem nesses processos fisiopatológicos são promissores no combate a COVID-19. **Objetivo:** revisar a literatura sobre o uso de imunobiológicos no tratamento da Covid 19. **Metodologia:** o presente trabalho é uma revisão de literatura apoiada por uma pesquisa efetuada em setembro de 2021, na PubMed, valendo-se dos seguintes descritores "Treatment" AND "COVID-19". A partir da pesquisa inicial, foram selecionados artigos publicados em 2020 e 2021. Os autores submeteram os artigos elegidos a uma avaliação criteriosa por meio da leitura do resumo, de maneira que aqueles que tangenciam o objetivo deste trabalho foram eliminados. Por fim, dezessete artigos foram designados para fundamentar esta revisão de literatura. **Discussão:** o remdesivir é um pró-fármaco do análogo da adenosina parental metabolizado em nucleosídeo trifosfato ativo pelo hospedeiro. Como análogo de nucleosídeo, atua como inibidor de RNA polimerase dependente de RNA, de maneira a visar interromper o processo de replicação do genoma viral. De acordo com os resultados publicados no The New England Journal of Medicine a partir de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, o remdesivir intravenoso foi superior ao placebo em adultos hospitalizados com Covid-19, constatando redução do tempo de recuperação. Atualmente, o remdesivir é indicado para as formas graves de Covid-19. No esquema A, aparece em monoterapia na posologia de 200 mg endovenoso (EV) como dose de ataque, seguido de 100 mg EV de 24 em 24 horas. O tratamento inicial permanece por cinco dias e é estendido por mais cinco se não ocorrer melhora clínica, exceto nos pacientes submetidos à ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea. No esquema B, por sua vez, o remdesivir, seguindo a mesma posologia do esquema A, é associado ao baricitinibe, administrado em 4 mg via oral de 24 em 24 horas por 14 dias. Baricitinibe, por sua vez, é um inibidor da Janus quinase que, tradicionalmente aprovado para o tratamento da artrite reumatóide (AR), foi agora predito independentemente, usando algoritmos de inteligência artificial (AI), para o tratamento da infecção por Covid-19, já que possui atividade anti-citocina proposta e atua como inibidor da propagação viral da célula hospedeira. Essas ações, de atividade anti-citocina e antiviral, foram demonstradas em estudo seriado conduzido por EMBO Molecular Medicine. Usualmente prescrito na dosagem de 4 mg, é eficaz para o bloqueio da entrada do vírus nos pneumócitos e previne a tempestade de citocinas em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2. Tocilizumabe, a terceira classe de medicações aqui elucidada, é um inibidor competitivo da IL-6 que, após análise de oito ensaios clínicos, foi considerado eficaz para pacientes com Covid-19 moderados ou graves. Além de reduzir 13% na mortalidade em 28 dias, o tocilizumabe evoluiu positivamente o quadro clínico e laboratorial e foi associado a uma duração significativamente mais curta de suporte vasopressor. Lopinavir e ritonavir atuam inibindo a isoenzima CYP3A4 e integram o tratamento do vírus da imunodeficiência humana. Estes fármacos foram inicialmente estudados para compor o tratamento da Covid-19, porém os ensaios evidenciaram que não houve redução na mortalidade nem melhora clínica dos pacientes. **Conclusões:** no início da pandemia vários medicamentos foram testados quanto a sua capacidade de combater o SARS-CoV-2 muitos destes apesar de um bom desempenho nas fases de teste in vitro não tiveram sua eficácia comprovada nos teste em animais e humanos. Os imunobiológicos são tratamentos promissores para a Covid-19, porém carecem de mais estudos para garantir sua eficácia e sua segurança, bem como determinar o melhor momento para sua implementação.

*Corresponding author: Laura Muniz de Paula

Copyright © 2022, Laura Muniz de Paula et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Laura Muniz de Paula, Thainá de Sousa Pinto, Andresa Videira Botton, Gustavo Garcia Pacheco and Fauzer Cury Ochsendorf. "Uso de imunobiológicos no tratamento da Covid-19: Uma revisão de literatura", *International Journal of Development Research*, 12, (03), 54930-54935.

INTRODUCTION

O agente etiológico de Covid-19 foi confirmado como um novo coronavírus, posto que, inicialmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou o nome oficial como "doença coronavírus 2019 (Covid-19)". A análise do genoma viral, por outro lado, revelou que o novo coronavírus é filogeneticamente próximo ao coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), agente causador de um surto viral em 2002. Assim, o novo coronavírus foi denominado "SARS-CoV-2" pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) e outros virologistas (1). Muitos coronavírus são conhecidos por infectar humanos e vários animais. Em geral, 15-30% dos resfriados comuns são causados por coronavírus humanos (HCoVs), incluindo HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. Não obstante, alguns coronavírus de reservatórios animais podem ser transmitidos a humanos, causando surtos nessa população. A epidemia de SARS-CoV em 2002, iniciada na China, adveio de morcegos e o surto de síndrome respiratória coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV), em 2012, ocorreu a partir de camelos dromedários, embora também provavelmente transmitido por morcegos, no Oriente Médio. Embora a origem do surto de SARS-CoV-2 ainda não tenha sido identificada, foi relatado que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por morcegos, cobras ou pangolins. Ao contrário dos HCoVs, esses vírus zoonóticos infectam humanos e vários animais e causam doenças respiratórias graves, como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e pneumonia (1). A crise começou na China em dezembro de 2019, mais especificamente no mercado de Wuhan, pelo consumo de carne infectada com coronavírus pela população local. Em aproximadamente um mês, houve 9.066 casos positivos de infecção e 213 óbitos. Os casos agravaram-se continuamente em todo o mundo, culminando com uma emergência de saúde global (2). Ao contrário de outros vírus da classe, Covid-19 cresce melhor nas células epiteliais das vias aéreas humanas, em vez de nas células cultivadas em laboratório. Faz uso da enzima conversora de angiotensina humana 2 como seu receptor celular, de modo que a infecção é transmitida apenas após o acometimento do trato respiratório inferior (2). O quadro clínico é vasto, incluindo, na maioria dos casos, tosse seca, febre, cefaleia e dispnéia. Os sintomas de Covid-19 tendem a ser mais graves em grupos de idade avançada com comorbidades, à medida que doenças alérgicas, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bem como níveis elevados de dímero D e proteína C reativa (PCR) e diminuídos de linfócitos e eosinófilos também são fatores associados à maior gravidade na evolução da doença (3) (1)(4).

Estrutura viral e ciclo de vida: O ciclo de vida do SARS-CoV-2 começa com a ativação da proteína spike, que promove a integração e a entrada na célula hospedeira. Essa proteína é clivada por outra – serina-protease 2 (TMPRSS2), de forma a produzir duas proteínas de superfície (S1 e S2). O vírus se liga através da proteína S1 (constituente do domínio de ligação do receptor RBD) no receptor da célula-alvo (enzima conversora da angiotensina 2). Após a ligação ao receptor ECA2, ocorre uma alteração conformacional na proteína S, permitindo a fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira via endossomal. Em seguida, o SARS-CoV-2 libera o RNA no citoplasma para ser traduzido em poliproteínas de replicação viral pp1a e pp1ab, que são processadas por 3CL pro e PL pro proteases, respectivamente. Os produtos de clivagem são 16 Nsps que formam o complexo de transcrição e replicação. Em seguida, a fita de RNA positiva é traduzida em um molde de fita negativa que permite a síntese de novos mRNAs genômicos e subgenômicos. Esses mRNAs são traduzidos e transcritos, produzindo proteínas estruturais e acessórias. As proteínas virais e o RNA genômico são reunidos em vírions no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi, finalmente transportados por vesículas e liberados da célula hospedeira para infectar novas células. O receptor ACE2 pode ser expresso por células do sistema respiratório, artérias, coração e trato gastrointestinal. No trato respiratório, o receptor é expresso por pneumócitos do tipo I e II, porém em pouca quantidade no trato respiratório superior e inferior. O maior tropismo por pneumócitos do

tipo 2 dos alvéolos pode ser explicado pela presença das proteases indispensáveis para a penetração do vírus, principalmente a serina-protease 2 (TMPRSS2) (5)(3) (2) (4).

Objetivo: Revisar a literatura disponível relativamente às estratégias promissoras para o tratamento da Covid-19.

METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão de literatura fundamentada em uma pesquisa efetuada em julho de 2021, na PubMed, valendo-se dos seguintes descritores "Treatment" AND "Covid-19". A partir da pesquisa inicial, artigos publicados em 2020 e 2021 foram selecionados, sobre os quais as pesquisas estavam amplamente disponíveis para leitura. Os autores submetem os artigos elegidos a avaliação criteriosa, de maneira a eliminar aqueles que tangenciam o objetivo deste trabalho. Assim, quinze artigos foram designados para firmar esta revisão de literatura.

DISCUSSÃO

Cloroquina e Hidroxicloroquina: Em fevereiro de 2020, o medicamento antiviral de amplo espectro, cloroquina, e seu derivado, hidroxicloroquina (HCQ), receberam muita atenção por serem identificados como potenciais inibidores do SARS-CoV-2 in vitro (6). A cloroquina é um medicamento barato e seguro para tratar malária. Atua sequestrando prótons em lisossomos para aumentar o pH intracelular, assim como tem potencial atividade antiviral de amplo espectro ao inibir a acidificação endossômica, que é necessária para a fusão vírus-célula hospedeira. Estudos anteriores determinaram a atividade antiviral da cloroquina contra os vírus SARS, MERS, HIV, Ebola, Hendra e Nipah in vitro. Também mostrou efeitos inibitórios contra a SARS ao interferir na glicosilação do seu receptor celular. Quanto ao SARS-CoV-2, a justificativa de uso baseou-se na ampla gama de funções efetoras antivirais. De acordo com evidência experimental, um domínio de ligação de gangliosídeo conservado no terminal N da proteína S viral foi identificado como alvo para a ação da cloroquina e hidroxicloroquina. Ao inibir a adesão e a entrada viral na célula, cloroquina e hidroxicloroquina, desta forma, aparentam eficácia contra infecções por SARS-CoV-2. Todavia, há controvérsias sobre os benefícios clínicos dessas drogas. Antes designadas como potencialmente eficazes contra infecções por SARS-CoV-2, cloroquina, HCQ e azitromicina foram criticadas pela ausência de grupo controle e insuficientes descritores dos resultados clínicos reais e critérios de inclusão de pacientes (1)(6). A hidroxicloroquina exibe um efeito antiviral muito semelhante ao da cloroquina. Embora resultados positivos de pequenos estudos tenham sido relatados para este medicamento, evidências experimentais e observacionais motivaram ceticismo quanto à existência de benefícios clínicos significativos para pacientes com Covid-19. Em um estudo francês, pacientes infectados por SARS-CoV-2 foram tratados com hidroxicloroquina e observaram-se os resultados, que consistiram em depuração viral significativa no dia 6 após o início do tratamento em comparação com o grupo controle. A azitromicina adicionada à HCQ foi significativamente mais eficiente para a eliminação do vírus. Uma queda rápida da carga viral nasofaríngea foi observada, com 83% negativa no dia 7 e 93% no dia 8. As culturas de vírus das amostras respiratórias dos pacientes foram negativas em 97,5% dos pacientes no dia 5. Em contrapartida, novamente, o estudo encontra limitação pelo tamanho reduzido da amostra e pelo não acompanhamento dos resultados a longo prazo, assim como pelos efeitos colaterais relevantes associados ao uso de HCQ, como o prolongamento QT no eletrocardiograma, pelos quais a descontinuação da terapia se fez necessária. Do mesmo modo, um ensaio clínico randomizado chinês mostrou que os pacientes hospitalizados com Covid-19 persistente leve a moderado que receberam HCQ não eliminaram o vírus mais rapidamente do que aqueles que receberam o tratamento padrão. Outrossim, os eventos adversos foram maiores entre os receptores de HCQ do que entre os não receptores. Ainda, um ensaio observacional dos Estados Unidos foi realizado por meio de análises clínicas de dois

grupos: um continha pacientes que receberam o medicamento e o outro pacientes que não o usaram. Concluiu-se que não houve diferenças relevantes para intubação ou óbitos entre os dois grupos (3) (7) (8). Por fim, a Organização Mundial da Saúde, no dia 25 de maio de 2020, suspendeu todos os testes clínicos devido à baixa eficácia desses fármacos (5). Em suma, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19 (Conitec), de novembro de 2021, recomendam não utilizar hidroxiquina e cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19, em tratamento ambulatorial por meio de recomendação forte e certeza da evidência moderada (9).

Ivermectina: A ivermectina é um fármaco antiparasitário de amplo espectro aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar doenças tropicais, como larva migrans cutânea, filariose linfática, estrogiloidíase e pediculose. Por também possuir atividade antiviral, foi idealizada para compor a terapia de Covid-19, valendo-se da atuação como inibidor específico de importação nuclear mediada por importina- α/β para suprimir a replicação de vírus RNA, classe que compõe o SARS-CoV-2 (4) (10). Sob outra perspectiva, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, a partir da revisão das diretrizes e das referências resultantes de uma busca estruturada, concluiu não haver diferença na mortalidade (RR 1,04; IC 95% 0,27 a 4,02), hospitalização (RR 0,62; IC 95% 0,36 a 1,08) e ventilação mecânica (RR 1,54; IC 95% 0,4 a 5,94) em pessoas tratadas com ivermectina em comparação ao grupo tratamento padrão. Ademais, não houve diferença em tempo de melhora clínica entre os grupos nem em eventos adversos (RR 0,95; IC 95% 0,76 a 1,18). A Conitec considerou, enfim, que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina. Sugere, desta forma, não utilizar ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19, em tratamento ambulatorial por meio de recomendação condicional e certeza da evidência baixa (9). Outras diretrizes também emitiram recomendações a respeito do uso de ivermectina para o tratamento ambulatorial de pacientes com Covid-19, todas desfavoráveis a este: Associação Médica Brasileira (AMB) não recomenda o uso de ivermectina na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve; Australian National Taskforce não recomenda o uso de ivermectina para o tratamento de Covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada através de recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa; IDSA (Infectious Diseases Society of America) sugere, em recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa, não utilizar para o tratamento de Covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada; OMS (Organização Mundial da Saúde) não recomenda o uso de ivermectina para o tratamento de pacientes com Covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada, mas apenas no contexto de pesquisa, em certeza da evidência muito baixa. A OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) conclui, em certeza da evidência baixa, que a ivermectina não reduz a mortalidade e tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas (9).

Corticosteroides Sistêmicos: Potentes anti-inflamatórios usados com sucesso para tratar influenza A (H1N1) e pneumonia, essas medicações foram propostas para reduzir a duração da ventilação mecânica e a mortalidade por Covid-19 (5). A dexametasona, aprovada pela FDA em 1958, é forte imunossupressora, aproximadamente 30 vezes superior à cortisona, e com meia-vida prolongada de 36 a 54 horas. Atua intermediando resposta pró-inflamatória escalonada de citocinas e, por conseguinte, inibindo vasodilatação, reduzindo a migração de leucócitos para o local da inflamação e aumentando a permeabilidade vascular. Em junho de 2020, os resultados de uma avaliação randomizada sobre a terapia contra Covid-19, parte do RECOVERY (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy), com foco na atuação da dexametasona, foram anunciados no site da Universidade de Oxford. Houve redução da mortalidade em 35% nos pacientes que receberam ventilação

mecânica invasiva (RR de 0,65 [IC 95% 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$) e em 20% nos pacientes que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (RR de 0,80 [IC95% 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$). Não ocorreu, entretanto, nenhuma evidência de benefício entre os pacientes que não estavam recebendo suporte respiratório (11)(4). A Conitec, por meio das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, de novembro de 2021, e das Diretrizes Brasileiras para Covid-19, de junho de 2021, revisaram a eficácia dos corticosteróides sistêmicos. Sob a ótica ambulatorial, evidência indireta proveniente de pacientes hospitalizados sem necessidade de uso de oxigênio suplementar mostrou ausência de benefício, com potencial aumento de risco de mortalidade com o uso de corticoesteroides nessa população (mortalidade em 28 dias 17,8% vs. 14,0%; RR 1,19; IC 95% 0,92 a 1,55), salvo que pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides, tais como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas e maturação pulmonar em gestantes, devem fazê-lo de acordo com indicação clínica. Por fim, nesta última edição, a Conitec propôs, em recomendação não graduada, não utilizar corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19, em tratamento ambulatorial (9).

Outras diretrizes também emitiram recomendações a respeito do uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento ambulatorial de Covid-19: Australian National Taskforce, em recomendação condicional e certeza da evidência moderada, sugeriu não usar rotineiramente dexametasona ou outros corticosteroides para tratamento da covid-19 em adultos que não necessitam suporte de oxigênio; NICE (Instituto de Excelência Clínica do Reino Unido), em recomendação condicional e certeza da evidência moderada, indica não usar corticosteroides rotineiramente para tratamento da Covid-19 em pessoas que não necessitam oxigênio suplementar, a menos que haja outra indicação médica para fazê-lo; NIH (National Institutes of Health) não recomenda o uso de dexametasona ou outros glicocorticoides sistêmicos para tratar ambulatorialmente pacientes com Covid-19 leve a moderada, salvo em pacientes que estão recebendo dexametasona ou outro corticosteroide para outras indicações; OMS sugere, em recomendação condicional e certeza da evidência baixa e moderada, não usar corticosteroides em pacientes com infecção não grave por Covid-19, também salvo se corticoides já em uso por outras razões. Ressalta, ainda que, se a condição clínica do paciente com covid-19 agravar, ou seja, elevação de frequência respiratória, sinais de dificuldade respiratória ou hipoxemia, este deve receber corticosteróides sistêmicos (9).

Sob a ótica hospitalar, por outro lado, esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, a se destacar o RECOVERY, o SOLIDARITY, o REMAP CAP, e, no Brasil, o COALIZÃO, vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados, os quais identificaram algumas terapias com potencial benefício, como corticosteroides e tocilizumabe, enquanto descartaram diversas terapias ineficazes, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da hidroxiquina. Isto posto, a mais recente edição da Conitec recomenda o uso de dexametasona 6 mg intravenoso (IV) ou via oral (VO), uma vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com Covid-19 em uso de oxigênio suplementar através de recomendação forte e certeza da evidência moderada. Vale ressaltar que o uso preferencial é da dexametasona, na dose supracitada. Se não houver esta disponível, no entanto, os seguintes corticosteroides são propostos: hidrocortisona 50 mg IV, de 6/6hs como primeira alternativa; metilprednisolona 40 mg IV, 1x/dia como segunda alternativa e outros corticosteroides como opções, como prednisona 40 mg 1x/dia VO. Observação se faz a respeito do paciente em ventilação mecânica, para o qual doses maiores podem ser administradas, porém limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de metilprednisolona. Outras diretrizes também aqui deixam suas recomendações: Australian Taskforce, em recomendação forte e certeza da evidência moderada, preconiza o uso de dexametasona 6 mg 1x ao dia, IV ou VO por até 10 dias ou regime alternativo aceitável (hidrocortisona, prednisolona ou metilprednisolona), em pacientes adultos que estão fazendo uso de

oxigênio suplementar, incluindo ventilação mecânica; IDSA, em recomendação forte e certeza da evidência moderada, indica o uso de dexametasona em pacientes em estágio crítico (na UTI em uso de VM, ECMO ou em choque séptico) e, em recomendação condicional e certeza da evidência baixa, aconselha o uso de dexametasona em pacientes em estágio grave ($SpO_2 < 94\%$ em ar ambiente); NICE, em recomendação forte e certeza da evidência moderada, orienta o uso de dexametasona, ou alternativamente, hidrocortisona ou prednisolona, em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar para atingir níveis adequados de saturação de oxigênio e em pacientes com hipóxia que necessitam oxigênio suplementar, mas que, por algum motivo, não podem receber essa terapia; OMS, em recomendação forte e certeza da evidência moderada, propõe o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com Covid-19 grave ou crítica (12).

Colchicina: A colchicina é um medicamento utilizado para o tratamento da gota e da doença de Behçet. Em geral, é um fármaco seguro e com efeitos adversos bem tolerados. A razão pela qual o uso desse medicamento foi pensado para ser usado nos pacientes com Covid-19 moderado a grave se baseia no fato da colchicina controlar a inflamação sistêmica causada pelo vírus SARS-CoV-2 (13). Em um estudo brasileiro realizado para avaliar os efeitos da colchicina na Covid-19, dividiu-se um grupo de 72 pessoas em dois conjuntos. Todos os pacientes receberam o tratamento de acordo com protocolo vigente na época do estudo, entretanto, além desse tratamento, foi adicionado a colchicina em um dos grupos e no outro usou-se placebo (13). Os resultados evidenciaram que metade das pessoas que receberam colchicina tiveram a suspensão do uso de oxigênio suplementar no quarto dia depois de iniciado o tratamento. Já nos pacientes que fizeram o uso do placebo essa suspensão foi mais prolongada, com uma média de 7 dias. Ademais, as pessoas do grupo que usaram a colchicina tiveram um tempo de internação menor quando comparado com os que usaram placebo (13). Todavia, a maioria dos estudos não mostram esse benefício nos pacientes com Covid-19. Um ensaio realizado em Portugal durante 25 dias no mês de abril de 2020 em pacientes com a doença, mostrou que os malefícios superam os benefícios, visto que pacientes que usaram a colchicina tiveram mais efeitos adversos, como diarreia, e não houve diminuição significativa nos marcadores de inflamação. Assim, a recomendação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas atuais é de não utilizar a colchicina, pois não tem evidência considerável para indicá-la (14)(9).

Anti-Inflamatórios não esteroidais (Aines): AINES atuam inibindo a ciclooxigenase (COX), enzima estimulante para a conversão do ácido araquidônico em tromboxanos e prostaglandinas e, com isso, diminuem a vasodilatação, a permeabilidade vascular e a quimiotaxia de células de defesa. O processo inflamatório causado pela Covid-19 pode causar dor e febre, por exemplo, o que ocorre como resultado da inflamação pela produção de prostaglandinas pela COX-2 e o recrutamento de células de defesa. Desse modo, a justificativa utilizada para o emprego de AINES se baseia no fato do medicamento inibir a COX e com isso diminuir a inflamação (15). Vários estudos envolvendo AINES são conflitantes, alguns indicando piora e outros melhora no quadro clínico. Contudo, um estudo de coorte prospectivo envolvendo mais de 70 mil pacientes com Covid-19 na Inglaterra, Escócia e País de Gales, publicado na revista *The Lancet*, não identificou melhora significativa em pacientes que usaram AINES com relação a pacientes que não utilizaram os medicamentos, sendo o ibuprofeno o principal fármaco observado nos tratamentos. Além disso, pacientes que já utilizam AINES para doenças pré-existentes (como artrite ou outras doenças reumatológicas) não tiveram, estatisticamente, uma resposta melhor à doença quando infectados, não comprovando, portanto, ser um agente eficiente para tratamento precoce. Ademais, o estudo demonstrou que não existem riscos para o uso de AINES, apesar de não existirem benefícios também (15). Desse modo, a OMS declarou que não há evidências suficientes para afirmar que os AINES pioram o prognóstico. Nos pacientes que já utilizam AINES mesmo antes de terem sido infectados pelo Covid-19, uso crônico, por exemplo, recomenda-se que continuem a utilização caso contraiam a doença (15).

Assim, nos pacientes com a doença pode-se usar o paracetamol. Este é usado para tratar febre e dor, principalmente. Caso ele seja contraindicado, pode-se usar o ibuprofeno. Estes devem ser utilizados pelo menor tempo e dose possíveis. A dose de paracetamol é 200mg/ml ou 500mg/cp, a cada 4/4 horas ou 6/6 horas a depender da frequência de febre e dor (15)(2)(8).

Azitromicina: A azitromicina é um antibiótico macrolídeo que teve ação antiviral comprovada contra o zika vírus *in vitro*. Ademais, hipóteses foram levantadas sobre macrolídeos com potencial de inibir o vírus sincicial respiratório ao diminuir receptores de proteínas de fusão e inibição da ativação da Rho quinase em células epiteliais das vias aéreas humanas. Ainda, por mecanismo incerto, a azitromicina demonstrou ser efetiva quando iniciada precocemente em pacientes com infecções respiratórias graves. Todos estes pontos levaram a crer na introdução deste medicamento no combate ao Covid-19 (16) (17). Isto posto, inúmeros estudos clínicos randomizados avaliaram o uso de azitromicina em pacientes com diagnóstico ou suspeita de covid-19, em tratamento ambulatorial, dos quais seis os autores gostariam de salientar os resultados. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,01; IC 95% 0,06 a 16,05); hospitalização (RR 1,00; IC 95% 0,67 a 1,51), ventilação mecânica (RR 0,60; IC 95% 0,15 a 2,47) e admissão na UTI (RR 0,76; IC 95% 0,18 a 3,15) em pessoas tratadas com azitromicina (AZ) em comparação ao grupo tratamento padrão. Ainda, dos cinco estudos que apresentaram esse desfecho, apenas Rashad e colaboradores, de 2021, descreveram benefício no desfecho para tempo até resolução dos sintomas. Já em relação aos eventos adversos, houve um risco aumentado de 204% no grupo azitromicina em relação ao grupo controle (RR 3,04; IC 95% 1,17 a 7,91). Além disso, Omrani e colaboradores, de 2020, observaram o desenvolvimento de pneumonia em três pacientes (2,0%) no grupo HCQ + AZ e um paciente (0,7%) no grupo HCQ. Por fim, em relação aos eventos adversos graves, na metanálise de cinco estudos, não houve diferença entre os grupos (RR 4,91; IC 95% 0,2 a 120,4) (9). Sob a ótica hospitalar, por sua vez, um ensaio clínico randomizado não descartou o risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ + AZ) (HR 0,64 [IC 95% 0,18 a 2,21]). Três estudos não randomizados não identificaram associação entre tratamento com HCQ + AZ e mortalidade (Ip et al., 2020: HR 0,98 [IC 95% 0,75 a 1,28]; Magagnoli et al., 2020: HR ajustado 0,89 [IC 95% 0,45 a 1,77]; Rosenberg et al., 2020: HR ajustado 1,35 [IC 95% 0,79 a 2,40]). Ensaio clínico randomizado (ECR) realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por Covid-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos mais favoráveis (OR 1,36 [IC 95% 0,94 a 1,97]; valor-p = 0,11). Em relação a segurança do medicamento, um ECR demonstrou aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com HCQ + AZ (RR 8,50 [IC 95% 1,16 a 62,31]). Ademais, dois estudos reportaram prolongamento do intervalo QT em 10 dos 95 pacientes avaliados, demonstrando risco elevado para arritmias clinicamente relevantes em pacientes que fizeram uso de HCQ + AZ. Por fim, um estudo de caso-controle que avaliou pacientes com Covid-19 tratados com HCQ + AZ (n = 22) em comparação a pacientes saudáveis (n = 34) identificou valores maiores mínimos (415 vs. 376 ms), médios (453 vs. 407 ms) e máximos (533 vs. 452 ms) de intervalo QTc (12). Por fim, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, de novembro de 2021, em recomendação forte e certeza da evidência moderada, preconizam não utilizar azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial. Pode ser utilizada, todavia, na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com protocolos institucionais ou locais de uso de antimicrobianos. As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19, de junho de 2021, também em recomendação forte e certeza da evidência moderada, não indicam utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (9) (12). Outras diretrizes, Australian National Taskforce, AMIB, SBI,

SBP, NICE, NIH e OPAS emitiram recomendações desfavoráveis a respeito do uso de azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 (9).

Rendesivir: O rendesivir (RDV) é um pró-fármaco da adenosina desenvolvido inicialmente para tratar o Ebola, mas que apresenta um amplo espectro antiviral, a incluir vírus sincicial respiratório humano (HSRV), MERS-CoV, SARS-CoV e vírus Nipah. O RDV é metabolizado nas células hospedeiras para formar o metabólito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. O trifosfato de rendesivir atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP pela incorporação nas cadeias de RNA nascentes pela RNA polimerase dependente do RNA, o que resulta na terminação prematura da cadeia durante a replicação do RNA viral (4)(18)(19). Em março de 2021, o fármaco recebeu registro no Brasil com indicação para tratamento nos casos moderado a grave de pneumonia por Covid-19. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) reforçou, todavia, ser o uso deste fármaco restrito a instituições de saúde nas quais os pacientes possam ser atentamente monitorados. A dose recomendada em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 40 kg é 200 mg IV em dose única no dia 1 e 100 mg IV uma vez ao dia pelos dias restantes. A duração total do tratamento deve ser de, pelo menos, 5 dias e não deve ser superior a 10 dias (18)(19). As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, de novembro de 2021, não incluíram o rendesivir em sua análise. O Plenário da Conitec, contudo, em agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do rendesivir para o tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio no SUS, com base nas incertezas quanto à eficácia do medicamento (18).

Outras diretrizes emitiram recomendações a respeito do uso de RDV. NICE e SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendaram condicionalmente o uso do medicamento nos casos de pneumonia causada por Covid-19 em adultos ou crianças maiores de 12 anos e de 40 kg, internadas com suplementação de oxigênio e sem ventilação mecânica, com conclusão do tratamento em 5 dias mesmo nos casos em que o uso do Rendesivir foi iniciado e o paciente progrediu para a ventilação mecânica. Recomendaram ainda que o tratamento não deve ser iniciado em pacientes que já passaram de 10 dias do início dos sintomas, nem em pacientes com baixa probabilidade de sobrevivência por julgamento clínico. Foi ressaltado que o tratamento pode ser paralisado se o paciente melhorar e não precisar mais de oxigênio suplementar após 72 horas do início do tratamento; ou se o paciente continuar um quadro de piora, mesmo após 48 horas de ventilação mecânica. A SBU (Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services) participou da elaboração de um documento sobre o uso do Rendesivir para o tratamento de Covid-19, produzido de forma colaborativa, para a EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment). O documento revela que os estudos identificados sugeriram algum benefício, reduzindo o tempo de recuperação na forma grave da doença, mas o melhor resultado foi com o uso do medicamento por 5 dias na forma moderada da doença. Contudo, a inconsistência entre os grupos de uso de 5 ou 10 dias limita a interpretação destes achados. O estudo aponta que as evidências de eficácia do Rendesivir no uso para a Covid-19 são inconsistentes e que os estudos foram classificados, quanto à qualidade das evidências, como alto risco de viés (18).

Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/Ritonavir são inibidores de proteases usados na terapia anti-HIV desde 2000. O princípio ativo advém do lopinavir, sendo o ritonavir um potencializador, pois aumenta o tempo de meia-vida do lopinavir (5) (7). Inicialmente, a combinação foi avaliada em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), embora os resultados sejam ambíguos, o que levou a ser testado para a Covid-19. O medicamento pode induzir efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia (3) (7).

Recentemente, um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto envolvendo 199 pacientes com Covid-19 foi iniciado (99 pacientes receberam lopinavir/ritonavir 2x ao dia por 14 dias e 100 pacientes receberam terapia padrão), mas nenhum benefício além do tratamento padrão foi observado com o tratamento com lopinavir-ritonavir além de apenas uma leve melhora com o uso do medicamento, não apresentando efeitos promissores. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que não havia benefício no uso do medicamento (3) (7) (5). Outro ensaio clínico foi feito com pacientes que apresentavam saturação de oxigênio igual ou menor que 94%. Os enfermos foram divididos em dois grupos: um que recebeu o lopinavir-ritonavir e o outro que não recebeu. A conclusão desse estudo foi que não houve benefícios em relação ao tempo de melhora dos sintomas dos dois grupos, assim como a taxa de óbito (8). Desse modo, atualmente não se recomenda o uso de RTV+LPV no tratamento da Covid-19 por não apresentar resultados significativos na melhora do quadro clínico nos pacientes infectados (9).

Favipiravir

Favipiravir – é um análogo de purina usado para tratar influenza, e também pode inibir efetivamente a replicação do Ebola, febre amarela, chikungunya, norovírus e enterovírus. É uma pró-droga cujo metabólito ativo inibe a RNA-polimerase viral (5) (1). Um estudo recente sugeriu que o favipiravir é um candidato potencial para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2, mostrando atividades antivirais eficazes em células Vero E6. Em um teste clínico, administração de favipiravir com IFN-alfa em pacientes com Covid-19 contribuiu para a melhora do quadro (1)(5). Porém os estudos estão em fases muito iniciais, o que levou a agência nacional de vigilância sanitária a negar o pedido de uso emergencial desse fármaco contra a Covid-19 (20).

Imunoterapias

Transusão de Plasma Convalescente: O plasma convalescente é uma estratégia de imunidade passiva para o tratamento da Covid-19. Na data da presente publicação, existem vários estudos acerca desse tema. Os dados publicados até o momento são bastante heterogêneos e conflitantes. Assim, o ministério da saúde do Brasil não recomenda essa estratégia de tratamento aos pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19 (9). Outro ponto amplamente em discussão é a titulação mínima de anticorpos anti-SARS-Cov-2 necessários para que a terapia atinja seu objetivo, soros que variam 1:80 até 1:1.000 estão descritos. Porém, apenas os soros com altas titulações apresentam resultados positivos parciais. O estudo RECOVERY finalizou seu estudo com plasma convalescente após a terapêutica não apresentar diferença prognóstica quando comparada a pacientes com COVID-19 que estavam hospitalizados recebendo tratamento padrão (9). Assim, o uso de plasma convalescente até o momento não é amplamente incentivado e o seu uso é apenas experimental. Os estudos em andamento tem previsão de finalizar em 2023 quando se determina finalmente o papel do plasma convalescente no tratamento da Covid-19 (9).

Anticorpos Monoclonais: Os anticorpos monoclonais são usados no tratamento de câncer e doenças imunológicas. O uso se mostrou potente contra o SARS-CoV e o MERS-CoV, e por isso é promissor contra o SARS-CoV-2 em indivíduos mais suscetíveis. As estratégias consistem em isolar anticorpos que podem neutralizar a penetração do vírus nas células ou sua replicação, principalmente os que agem na proteína Spike (5). Alguns anticorpos monoclonais foram aprovados para uso na Covid-19 no Brasil, são eles: banlanivimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe. Eles comprovadamente diminuem o tempo de hospitalização e promovem a melhora dos sintomas, quando usado no início da patologia em pacientes com alto risco de evoluir para casos graves (9). Os estudos que foram apresentados e que levaram a aprovação desses anticorpos monoclonais para uso emergencial estão em risco no contexto atual, pois a maioria dos estudos mostrava benefício desses medicamentos em uma população não vacinada e principalmente em um contexto de predomínio de variante delta e

gama. O que é completamente diferente do ambiente que se apresenta com predomínio de uma população vacinada e com a variante ômicron em uma onda crescente (9). Sendo assim, as recomendações de uso desse medicamento atuais são para: pacientes não vacinados, com mais de 65 anos, alto risco de progressão para quadro grave, sobrepeso ou obesidade, doença renal crônica, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, distúrbio neurológico, anemia falciforme e dependência de dispositivos (ex: traqueostomia) (9).

Terapia Fibrinolítica: Algumas complicações da Covid-19 são o tromboembolismo venoso (TEV) e a embolia pulmonar (EP). Assim, a orientação atual é usar medicamentos para evitar que isso ocorra nos pacientes hospitalizados. O fármaco proposto é a heparina não fracionada (HNF) (8). O uso de anticoagulantes em pacientes ambulatoriais não é indicado, a não ser que o paciente apresente indicação clínica específica, como fibrilação atrial (12). Em pacientes em tratamento hospitalar com Covid-19 é indicado dose profilática para tromboembolismo venoso. O anticoagulante preferencial é HNF 5.000 UI 12/12h (risco padrão) - 5.000 UI 8/8h (com risco adicional). Como alternativa, têm-se a Enoxaparina 40 mg subcutâneo, 1x/dia ou o Fondaparinux 2,5 mg subcutâneo, 1x/dia (12).

CONCLUSÃO

Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2 vários medicamentos foram testados quanto à eficácia em combatê-lo. Muitos destes, contudo, apesar de apresentarem bom desempenho nas fases de teste *in vitro*, não tiveram eficácia comprovada nos testes em animais e humanos. Nesse contexto, medicamentos como cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina, lopinavir e ritonavir foram proscritos da terapia contra a Covid-19 por não oferecerem benefícios no tratamento além de serem responsáveis por efeitos colaterais importantes. A respeito de corticosteroides sistêmicos, a Conitec propôs, em recomendação não graduada, não utilizar em pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19, em tratamento ambulatorial, a não ser que estes já fizessem uso por outros motivos (22). Em pacientes hospitalizados em uso de oxigênio suplementar, por outro lado, o uso de dexametasona, preferencialmente, é recomendado por 10 dias. Os AINES, por sua vez, são os medicamentos de escolha para o tratamento de um dos principais sinais da doença, a febre, apesar de estudos recentes não demonstrarem eficácia significativa com relação aos outros sintomas e contra a mortalidade. O remdesivir foi aprovado em março de 2021 pela Anvisa com indicação para tratamento nos casos moderado a grave de pneumonia pela Covid-19. O Plenário da Conitec, contudo, em agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do remdesivir para o tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio no SUS, com base nas incertezas quanto à eficácia do medicamento (18). As imunobiológicos são medicações promissoras para o tratamento da Covid-19 como apontam estudos, porém necessitam de mais estudos para garantir sua eficácia e sua segurança. Dessa forma, pode-se concluir que os tratamentos atuais se baseiam no manejo das complicações provocadas pela Covid-19. A pandemia tem motivado uma jornada de busca por novas estratégias de tratamento, mas esta ainda é uma patologia recente, por isso outras pesquisas são necessárias para determinar a efetividade concreta dos medicamentos para o manejo do paciente.

REFERÊNCIAS

- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020.
- Almeida SMVd, Soares JCS, Santos KLd, Alves JEF, Ribeiro AG, Jacob ÍTT, et al. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2020.
- Alsharif W, e A. Qurashi**. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography.* 2020.
- Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand Journal Immunology.* 2020.
- Bhering NBV, Zein AKE, Lopes BHOS, Camargos LB, Rezende LF, Rios MECF. O impacto do uso da colchicina na mortalidade de pacientes com COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021.
- Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, et al. SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. *Frontiers in Immunology.* 2020.
- Carneiro AV. Não existe evidência de qualidade sobre o uso da colchicina na COVID-19: análise de ensaios clínicos. *NEWSLETTER.* 2021.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021.
- Gavriatopoulou M, Ntanasis Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Míggou M, Tzanninis I, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine.* 2020.
- Gómez-Hernández MT, Novoa NM, Antúnez P, Jiménez eMF. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Cartas Científicas / Arch Bronconeumol.* 2020.
- Hachfi W, Lasfar eNB. COVID-19: Principales options thérapeutiques en course. *La Tunisie Medicale.* 2020.
- Jaiswal S, Kumar M, Mandeep, Sunita, Singh Y, Shukla eP. Systems biology approaches for therapeutics development against COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020.
- Kurtovic L, Beeson eJG. Complement Factors in COVID-19 Therapeutics and Vaccines. *Trends in Immunology.* 2021.
- Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia eN. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 2020.
- Ltda. GSFdB, inventor; Veklury® (remdesivir).
- Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, et al. Antibody response and therapy in COVID-19 patients: what can be learned for vaccine development? *Science China Life Sciences.* 2020.
- Menezes CR, Sanches C, Chequer eFMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? *Journal of Health & Biological Sciences.* 2020.
- Patri A, Fabbrocini eG. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020.
- Putter JS, Seghatchian eJ. An update on COVID-19 infection control measures, plasma-based therapeutics, corticosteroid pharmacotherapy and vaccine research. *Transfusion and Apheresis Science.* 2020.
- Saúde Md. Covid-19: negada autorização de uso emergencial do Avifavir. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2021.
- Saúde Md. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Conitec. 2021.
- Saúde Md. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. Conitec. 2021.
- Saúde Md. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio. Conitec. 2021.
- SREEPADMANABH M, SAHU AK, CHANDE* eA. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *Journal of Biosciences.* 2020.
- Wu TC, Sacilotto L, Darrieux FCdC, Pisani CF, Melo SLd, Hachul DT, et al. Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19. *Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 2020.