



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA

CURSO DE FARMÁCIA

DANIELLE DE AZEVEDO BATISTA

**AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS CANDIDATOS AO TRATAMENTO  
DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

JOÃO PESSOA

2022

DANIELLE DE AZEVEDO BATISTA

**AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS CANDIDATOS AO TRATAMENTO  
DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova  
Esperança como exigência para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Saúde Pública

Orientador: Prof. Me. Mysrayn Yargo de  
Freitas Araújo Reis

JOÃO PESSOA

2022

B836a

Batista, Danielle de Azevedo Batista

Avaliação dos principais fármacos candidatos ao tratamento da covid-19: uma revisão de literatura. / Danielle de Azevedo Batista. – João Pessoa, 2022.

19f.; il.

Orientador: Prof. Mysrayn Yargo Araújo de Freitas Araújo Reis.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Pandemia. 2. Covid-19. 3. Sars-CoV-2. 4. Estudos Clínicos. 5. Antivirais. I. Título.

CDU: 615:616.98

DANIELLE DE AZEVEDO BATISTA

**AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS CANDIDATOS AO TRATAMENTO  
DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Danielle de Azevedo Batista, do curso de bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito \_\_\_\_\_ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Me. Orientador: Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis – Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

---

Prof. Dr. Examinador: Diego Igor Alves Fernandes de Araújo – Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Examinadora: Elisana Afonso de Moura Pires – Faculdades de Enfermagem Nova  
Esperança (FACENE).

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao Senhor Jesus Cristo por cuidar de mim, me proteger, guiar meus passos e por me cercar de bons amigos e professores nesses quatro anos de faculdade. Agradeço também ao meu professor de química do 3º ano do ensino médio por ter me apresentado o curso de Farmácia.

Aos meus pais, **Edneusa Florencio de Azevedo** e **Janomário Batista de Souza**, pelo incentivo e apoio nessa jornada. Aos meus amigos que estiveram comigo em todos os momentos, e principalmente a **Elizabethy Lemos**, e **Adriele Amaros** por compartilharem comigo todos anseios, alegrias e nesses quatro anos.

Agradeço também a todos os professores que contribuíram um pouco com seu grande conhecimento e me forneceram aulas maravilhosas.

Por fim, agradeço grandemente ao meu orientador Me. Mysrayn Yargo Freitas Araújo Reis, a quem é uma inspiração para mim como profissional farmacêutico. Muito obrigada por toda orientação, disponibilidade e pela dedicação a elaboração deste trabalho junto a mim.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                 | <b>8</b>  |
| <b>2 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>         | <b>8</b>  |
| 2.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS DADOS .....       | 8         |
| <b>3 RESULTADOS .....</b>                 | <b>10</b> |
| <b>4 DISCUSSÃO .....</b>                  | <b>12</b> |
| 4.1 NITAZOXANIDA .....                    | 12        |
| 4.2 REMDESIVIR .....                      | 13        |
| 4.3 QUERCETINA .....                      | 14        |
| 4.3 TOCILIZUMABE .....                    | 15        |
| 4.4 AZITROMICINA + HIDROXICLOROQUINA..... | 15        |
| 4.5 CORTICOIDES .....                     | 16        |
| 4.6 LOPINAVIR- RITONAVIR.....             | 17        |
| 4.7 HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA .....  | 17        |
| 4.8 IVERMECTINA .....                     | 18        |
| <b>5 CONCLUSÃO.....</b>                   | <b>18</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                  | <b>19</b> |

# AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS CANDIDATOS AO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

## EVALUATION OF THE MAIN CANDIDATES DRUGS FOR THE TREATMENT OF COVID-19: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Danielle de Azevedo Batista<sup>1</sup>, Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença da covid-19 é causada pelo novo coronavírus, Sars-CoV-2. Diante dos fatos, o presente estudo teve como objetivo identificar os principais fármacos que foram alvos de pesquisa científica contra Sars-CoV-2. Assim sendo, foi elaborada uma revisão integrativa em base de dados digitais: PubMed®, Embase®, Scopus®, entre os anos de 2020 a 2022, onde foram selecionados artigos originais de pesquisa, com disponibilidade na íntegra, utilizando os descritores oficiais, em português e língua inglesa, disponibilizados pela interface da plataforma dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH). Os tratamentos mais utilizados são: nitazoxanida- este medicamento capaz de desencadear a inibição do RNA viral e a replicação do DNA. Os estudos concluíram que a nitazoxanida pode reduzir marcadores inflamatórios e a carga viral. O remdesivir é um pró-fármaco de amplo espectro. Estudos feitos com a administração precoce de remdesivir em pacientes obesos, mostraram que os pacientes que receberam o remdesivir não desenvolveram insuficiência respiratória, e possuíram o tempo de internação menor. Quercetina é um flavanóide vegetal, que pode contribuir na prevenção do desenvolvimento do Sars-CoV-2, e reduzir o período de internação. Tocilizumabe é um inibidor do receptor de interleucina 6 (IL-6), capaz de diminuir a quantidade de pacientes que venham a necessitar ir para a UTI. A prednisolona e a metilprednisolona são os corticoides mais utilizados em pacientes com covid-19 grave, pois reduzem o tempo de permanência no hospital, e a resposta inflamatória. A ivermectina é um antiparasitário capaz de inibir o Sars-CoV-2, diminuir o tempo de internação e aumentar a recuperação clínica. Portanto, os fármacos que mais apresentaram eficácia e segurança clínica contra o Sars-Cov-2 estão supracitados. No entanto, até o momento, nenhum fármaco apresentou 100% de eficácia clínica. Por esta razão, faz-se necessário a continuação de estudos clínicos randomizados, bem como o desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Pandemia; Covid-19; Sars-CoV-2; Estudos clínicos; antivirais

### ABSTRACT

Covid-19 disease is caused by the new coronavirus, Sars-CoV-2. Given the facts, the present study aimed to identify the main drugs that were targets of scientific research against Sars-CoV-2. Therefore, an integrative review was carried out in a digital database: PubMed®, Embase®, Scopus®, between the years 2020 to 2022, where original research articles were selected, with availability in full, using the official descriptors, in Portuguese and English, available through the interface of the Descriptors in Health Sciences (DeCS) and Medical Subject Headings (MESH) platform. The most used treatments are: nitazoxanide - this drug capable of triggering the inhibition of viral RNA and DNA replication. The studies concluded that nitazoxanide can reduce inflammatory markers and viral load. Remdesivir is a broad-spectrum prodrug. Studies carried out with the early administration of remdesivir in obese patients showed that patients who received remdesivir did not develop respiratory failure and had a shorter hospital stay. Quercetin is a plant flavanoid, which can contribute to the prevention of the development of Sars-CoV-2, and reduce the period of hospitalization. Tocilizumab is an interleukin 6 (IL-6) receptor inhibitor, capable of reducing the number of patients who may need to go to the ICU. Prednisolone and methylprednisolone are the most commonly used corticosteroids in patients with severe covid-19, as they reduce the length of hospital stay and the inflammatory response. Ivermectin is an antiparasitic capable of inhibiting Sars-CoV-2, decreasing hospital stay and increasing clinical recovery. Therefore, the drugs that most showed clinical efficacy and safety against Sars-Cov-2 are mentioned above. However, to date, no drug has shown 100% clinical efficacy. For this reason, it is necessary to continue randomized clinical studies, as well as the development of new drugs.

Keywords: Pandemic; Covid-19; SARS-CoV-2; Clinical studies; antivirals

## 1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus zoonóticos, que abrange muitos vírus, responsáveis por causarem doenças que podem ser um resfriado comum ou até mesmo uma síndrome respiratória aguda grave. O primeiro caso descoberto da doença do coronavírus-19 foi na cidade Wuhan, província de Hubei, na China. Entretanto, foi originalmente revelado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 31 de dezembro de 2019, sendo então declarado uma pandemia global pela OMS em 11 de março de 2020, ocasionando uma grande ameaça à saúde humana (AREF *et al*, 2021; ELSALAM *et al*, 2021; DOUGAN *et al*, 2021).

A pandemia mundial da doença do coronavírus (covid-19) é causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda grave (Sars-Cov-2). As manifestações comuns incluem: fadiga, dispneia, febre, mal-estar, anosmia e tosse. Em casos graves da doença, o paciente apresenta pneumonia, insuficiência renal e síndrome respiratória aguda grave, e o óbito geralmente acontece a partir do décimo dia do início dos sintomas. Segundo Dougan *et al* (2021) os riscos de óbito por covid-19 aumentam em pacientes mais velhos e naqueles que possuem comorbidades, como: diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares (DOUGAN *et al*, 2021; AREF *et al*, 2021; BLUM *et al*, 2021).

Por essas razões, as estratégias de tratamento que já foram consideradas em protocolos médicos, incluem medicamentos antivirais como remdesivir; antibióticos, como azitromicina; corticosteroides, como metilprednisona e dexametasona; antiparasitário como nitazoxanida e ivermectina; flavonoide vegetal como quercetina; e o anticorpo monoclonal tolacizumabe (MALEKZADEH *et al*, 2020; OKUMUS *et al*, 2021; GYSELINCK *et al*, 2021; POPESCU *et al*, 2021; BLUM *et al*, 2021; SOLIMAN *et al*, 2022; SHOHAN *et al*, 2022).

Diante do exposto, este artigo possui como objetivo construir uma revisão integrativa a partir de artigos da literatura científica que evidencie os principais fármacos utilizados em testes *in vivo* no intuito de se avaliar a sua eficácia contra o Sars-Cov-2.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS DADOS

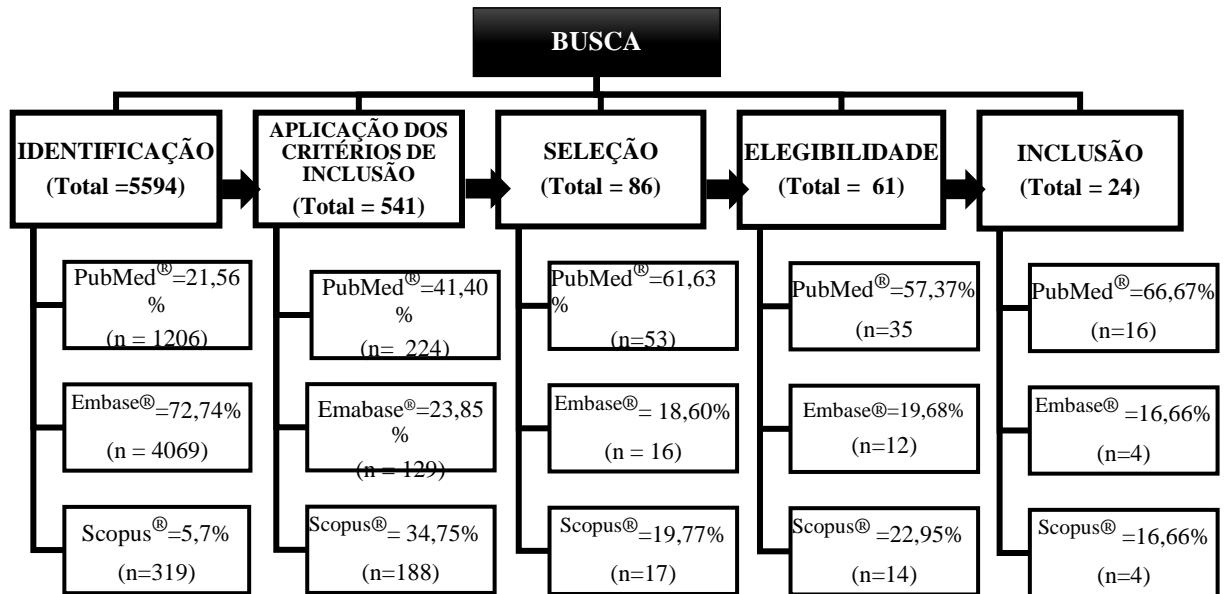
Para obtenção da produção científica, foi feita uma revisão integrativa da literatura, onde foram eleitos apenas artigos originais de pesquisa encontrados nas principais bases de dados: U.S. National Library of Medicine (PubMed<sup>®</sup>), Embase<sup>®</sup>, Scopus<sup>®</sup>. Para esse fim, foram



utilizados os descritores oficiais, em português e língua inglesa, disponibilizados pela interface da plataforma dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH): Covid-19, Sars-CoV-2, Antivirais (*Antivirals*), Estudos Clínicos (*Clinical Studies*), utilizando o cruzamento dos descritores escolhidos através da utilização do operador *booleano* “AND”, para ajudar na busca dos artigos.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos que possuem disponibilidade na íntegra (português ou inglês), publicados entre os anos de 2020 e 2022. Já para definição dos critérios de exclusão, não foram selecionados artigos que discordavam da temática proposta, artigos em duplicata, artigos de revisão, teses, dissertações e monografias.

Perante o exposto, os artigos que foram selecionados para compor esta revisão, estão esquematizados no fluxograma abaixo (FIGURA 1) em que está dividido em 4 etapas: identificação (artigos encontrados após a busca pelos descritores); aplicação dos critérios de inclusão (artigos publicados entre os anos de 2020 a 2022 e disponibilizados na íntegra); seleção dos artigos (artigos avaliados após a leitura do título e resumo); elegibilidade (artigos avaliados na íntegra) e por fim a etapa de inclusão (artigos selecionados para apresentação dos resultados e discussão).



**FIGURA 1** - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.

**FONTE:** Dados do autor

### 3 RESULTADOS

Foi realizada uma busca na base de dados, no qual foram encontrados um total de 35 artigos elegíveis no PubMed®, entretanto apenas 16 se encaixaram nos critérios de inclusão (artigos inclusos). No Embase®, 12 artigos foram elegíveis, mas apenas 4 artigos foram incluídos e selecionados conforme os critérios. Ainda, no Scopus®, foram classificadas como elegíveis 14 produções, mas apenas 4 artigos se encaixaram nos critérios de inclusão. Nesse contexto, 61 artigos originais foram totalizados no critério de elegibilidade.

Dentre as produções citadas, foram selecionados criteriosamente 24 artigos originais de pesquisa para a realização do estudo sobre os principais fármacos que melhor desenvolveram atividade contra Sars-CoV-2 entre os anos de 2020 e 2022.

**Quadro 1** - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa

| <b>Classificação</b> | <b>Farmácós</b>                | <b>Título do artigo</b>   | <b>Autores e ano de publicação</b> | <b>Base de dados</b> |
|----------------------|--------------------------------|---|------------------------------------|----------------------|
| Antiparasitário      | Nitazoxanida                   | Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate covid-19. A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial.                                      | Blum <i>et al</i> , 2021           | Scopus®              |
|                      | Ivermectina                    | High-dose ivermectin for early treatment of covid-19(cover study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose- finding, proof-of-concept clinical trial. | Buonfrate <i>et al</i> , 2022      | PubMed®              |
|                      | Ivermectina                    | Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study.  | Elsalam <i>et al</i> , 2021        | PubMed®              |
| Antimaláricos        | Hidroxicloroquina              | Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study  | Elsalam <i>et al</i> , 2020        | PubMed®              |
|                      | Cloroquina e Hidroxicloroquina | Effect of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Cytokine Release Syndrome in Patients with COVID-19   | Ahmad <i>et al</i> , 2021          | PubMed®              |
| Glicocorticóides     | Metilprednisolona e dexametosa | The impact of dexamethasone versus methylprednisolone upon neutrophil/lymphocyte ratio in COVID-19 patients admitted to ICU and its implication upon mortality        | Soliman <i>et al</i> , 2022        | Embase®              |
| Antivirais           | Remdesivir                     | Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial  | Wang <i>et al</i> , 2020           | Embase®              |

**FONTE:** Dados do autor

## 4 DISCUSSÃO

A pandemia em curso da covid-19 já matou mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo e mudou drasticamente o modo de vida das pessoas. Além do mais, embora diversos avanços tenham sido feitos na compreensão da biologia desse vírus, as intervenções terapêuticas ainda possuem um efeito limitado. Sendo assim, é mais plausível que uma combinação de vários agentes terapêuticos direcionados a diferentes vias apresente eficácia (DI PIERRO *et al*, 2021).

Nesse contexto, a terapia de suporte e adjuvante tem sido recomendada para o tratamento da covid-19, que incluem uma terapia combinada de medicamentos antivirais, imunossupressores, antagonistas de citocinas inflamatórias, e corticosteroides, onde estes fármacos podem ser fundamentais para atenuar os efeitos potenciais da tempestade de citocinas nas fases danosas do COVID-19 (GHANEI *et al*, 2021).

### 4.1 NITAZOXANIDA

A nitazoxanida inicialmente foi desenvolvida para o tratamento de doenças protozoárias, no entanto esse fármaco tem gerado grande interesse devido a sua capacidade de atuar como agente antiviral de amplo espectro por meio de vários mecanismos, que variam de acordo com o tipo de vírus. Assim, a nitazoxanida possui ação que desencadeia a inibição do RNA viral e a replicação do DNA, inibição direta da expressão de proteínas virais e interferência no metabolismo da célula hospedeira. Dessa maneira, um estudo piloto de ensaio clínico randomizado duplo cego foi feito com 50 pacientes, com idade igual ou maior de 18 anos, sem condições clínicas consideradas de risco pelo investigador; com covid-19 moderado para avaliar a segurança e a eficácia da nitazoxanida (BLUM *et al*, 2021).

Após a randomização, os pacientes receberam 600 mg do fármaco durante 7 dias consecutivos. Apesar de ser um estudo pequeno, ao final o grupo que recebeu a nitazoxanida, teve uma maior redução de marcadores inflamatórios (TNF, IL-8, IL-6), diminuição do tempo de alta hospitalar, e uma maior redução de marcadores de ativadores de linfócitos T como CD4+ E CD8+ (BLUM *et al*, 2021).

Um outro estudo randomizado controlado por placebo, também avaliou a eficácia da nitazoxanida com 392 pacientes (194 nitazoxanida e 198 placebos) com sintomas da covid-19 leve (como tosse seca, fadiga ou febre) não superior a 3 dias. Os pacientes receberam 500 mg de solução oral do fármaco, 3 vezes ao dia durante 5 dias, dispensados pela farmácia de cada

local do estudo. Ao final, concluíram que a resolução dos sintomas (tosse seca, febre e fadiga) não teve distinção entre o grupo que recebeu a nitazoxanida e o grupo que recebeu o placebo ao término dos 5 dias de terapia. Entretanto, a nitazoxanida, foi capaz de reduzir significativamente a carga viral e aumentou a proporção de pacientes com teste negativo para Sars-CoV-2 após 5 dias de tratamento em comparação ao placebo. Nesse contexto, tanto no estudo de Blum *et al* (2021) quanto no estudo de Rocco *et al* (2021), os pacientes tratados com nitazoxanida obtiveram uma evolução mais rápida para negatividade do RT PCR Sars-CoV-2.

#### 4.2 REMDESIVIR

O remdesivir é um pró-fármaco que possui um amplo espectro antiviral, contra o filovírus, paramixovírus, pneumovírus e coronavírus. Testes feitos *in vitro* mostraram que o remdesivir é um potente inibidor da replicação do Sars-CoV-2 nas células epiteliais das vias aéreas nasais e brônquicas. A vista disso, um estudo randomizado controlado por placebo, foi feito com 158 pacientes que receberam 200 mg no 1º dia e 100 mg no 2º dia de remdesivir em infusões diárias únicas, dentro do período de 10 dias. Os pacientes possuíam comorbidades (hipertensão, diabetes e doença coronariana), estavam com pneumonia, com 12 dias de sintomas pela covid-19, e idade média de 65 anos de idade (WANG *et al*, 2020).

O estudo mostrou que o remdesivir, não foi capaz de reduzir significativamente as cargas virais de RNA no Sars-CoV-2, nem o tempo de melhora clínica em pacientes com Covid-19 grave comparados ao placebo. Entretanto, o remdesivir foi bem tolerado e não foram identificadas novas preocupações de segurança (WANG *et al*, 2020).

Um outro estudo, avaliou a administração precoce de remdesivir em 9 pacientes, do sexo masculino com obesidade e a administração posterior de remdesivir em 27 pacientes. O remdesivir foi administrado por infusão na dose de 200 mg no 1º dia e 100 mg no 2º dia nos primeiros 5 dias da doença e o do grupo controle na segunda semana da doença (POPESCU *et al*, 2021).

As conclusões do estudo foram: os pacientes que receberam o remdesivir mais cedo, não desenvolveram insuficiência respiratória, hipoxemia, apenas dois pacientes necessitaram receber dexametasona de 8 mg/dia por 5 dias; já no grupo placebo a síndrome inflamatória foi significativamente maior do que no grupo de estudo, os pacientes apresentaram dificuldades respiratórias e necessitaram de oxigenoterapia. Esse estudo apoia a ideia de que, o remdesivir administrado nos primeiros cinco dias da doença, reduz o tempo de internação, podendo prevenir a evolução de uma forma grave da doença (POPESCU *et al*, 2021).

### 4.3 QUERCETINA

A quercetina é um flavonoide vegetal, que pode ser encontrado em chá verde, vinho tinto, cebolas, frutas vermelhas e diversas plantas de folhas verdes. Esse flavonoide possui grandes propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras, e antivirais, podendo contribuir potencialmente na prevenção do desenvolvimento do Sars-CoV-2. Dessa maneira, como efeitos anti-inflamatórios destacam-se a sua capacidade de inibir mediadores pró-inflamatórios (lipoxigenase e fosfolipase A2) e inibição da peroxidase lipídica. Além disso, a quercetina pode regular negativamente a liberação estimulada por LPS do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e IL-1 dos macrófagos. Como propriedades imunomoduladoras, podem-se citar a estimulação de células T auxiliares a produzirem Interferon- $\gamma$  derivado de (Th-1) (IFN- $\gamma$ ) (DI PIERRO *et al*, 2021; SHOHAN *et al*, 2022).

Em vista de todos esses benefícios, um estudo clínico aberto foi feito com 60 pacientes com infecção grave por Sars-Cov-2 que tomaram quercetina 500 mg duas vezes ao dia durante uma semana com terapia combinada com antivirais (remdesivir ou favipiravir), e pacientes que só receberam antivirais. Com base nos resultados do estudo, a quercetina foi capaz de reduzir o período de internação e diminuir significativamente a concentração sérica de ALP (agudo fosfatase alcalina, q- CRP (proteína C reativa), e LDH (lactato desidrogenase) (SHOHAN *et al*, 2022).

Um outro estudo comparou dois grupos de tratamento composto por 21 pacientes cada: o primeiro grupo recebeu o padrão de atendimento (SC) e o segundo recebeu SC + quercetina (QP) de 500 mg (200 mg de princípio ativo), 3x ao dia, durante 7 dias e mais 7 dias tomando 2 comprimidos ao dia. Os grupos possuíam sintomas leves de covid-19 como febre, tosse, mialgia e dor de garganta. O estudo concluiu que a quercetina foi capaz de diminuir significativamente a persistência do vírus: após 2 semanas de tratamento todos os indivíduos do grupo (QP) testaram negativo para Sars-CoV-2, enquanto 2 indivíduos do grupo (SC) ainda estavam positivos (DI PIERRO *et al*, 2021).

Quanto aos sintomas não houve diferença, uma vez que, após 2 semanas a maioria estava assintomática. No que tange aos principais biomarcadores (PCR, D-dímero, hemoglobina, glóbulos brancos) não houve diferenças notáveis entre os grupos, apenas o Lactato desidrogenase (LDH) e ferretina que foram reduzidos no grupo QP. Esses resultados entram em consonância com a pesquisa de Shohan (2022), pois em seus estudos a quercetina também diminui LDH (DI PIERRO *et al*, 2021).

### 4.3 TOCILIZUMABE

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal que inibe o receptor de interleucina 6 ( IL-6). Foi aprovado para artrite reumatoide, artrite inflamatória juvenil, artrite de células gigantes refratária e aprovado para resposta inflamatória sistêmica causada pela liberação maciça de citocinas pró inflamatórias. Recentemente, dados preliminares de estudos mostraram uma possível eficácia do TCZ para covid-19 moderado e grave. Um estudo foi feito com 60 paciente que receberam TCZ + Cuidados habituais (antibióticos, agentes antivirais, corticosteroides, suporte vasopressor, anticoagulantes) (UC) e 67 que recebam apenas UC. Os pacientes que foram incluídos apresentavam pneumonia moderada, grave ou crítica, pontuação da escala de progressão clínica da OMS (WHO-CPS) menor ou igual a 5 (escala ordinal de 10 pontos) e não internados na unidade de terapia intensiva. Os pacientes foram acompanhados durante 28 dias (HERMINE *et al*, 2021).

O tocilizumabe foi administrado por via intravenosa (IV) a 8 mg/ kg no dia 1. Neste ensaio clínico randomizado, TCZ, não reduziu os escores de WHO- CPS para menos de 5 dias no dia 4, entretanto reduziu o risco de VNI (Ventilação Não Invasiva) e VN (Ventilação Mecânica Invasiva) no dia 14. O total de pacientes que morreram no dia 28, foi de 7 para o grupo TCZ e 8 no grupo UC. Outro dado é com relação a quantidade de pacientes que foram admitidos na UTI: 11 de 60 (18%) pacientes no grupo TCZ e 22 (36%) de 64 pacientes no grupo UC. Esse dado revela que TCZ pode diminuir a carga das UTIs, uma questão fundamental já que foi observada uma escassez de leitos de UTI na pandemia (HERMINE *et al*, 2021).

Outros autores relataram a melhora significativa da classe de suporte de oxigênio em pacientes graves com covid-19; melhorias na temperatura corporal e frequência respiratória após receberam TCZ na forma injetável pela via subcutânea na dose de 324 mg para pacientes com peso < 100 kg e na dose de 486 mg para pacientes com mais de 100 kg juntamente com o tratamento padrão de cuidados (agentes antivirais, hidroxicloroquina, interferon beta-1a subcutâneo e agentes antibióticos) (MALEKZADEH *et al*, 2020).

### 4.4 AZITROMICINA + HIDROXICLOROQUINA

A azitromicina pertence à família dos macrolídeos, e possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores contra uma ampla gama de doenças respiratórias e infecciosas por meio das respostas imunes adaptativas. Para mais, a azitromicina pode diminuir a mortalidade e o tempo de ventilação em pacientes com síndrome respiratória aguda grave. Tendo em vista essas

informações um estudo avaliou a eficácia da azitromicina em associação com hidroxicloroquina em pacientes com covid-19 que necessitavam de suplementação de oxigênio com fluxo superior a 4L/min. Os pacientes do grupo azitromicina receberam 500 mg, uma vez ao dia durante 10 dias de tratamento. Neste estudo, a adição de azitromicina ao tratamento padrão não resultou em melhora clínica ou redução na mortalidade (GYSELINCK *et al*, 2021; FURTADO *et al*, 2020).

Um outro estudo avaliou a eficácia clínica da administração de azitromicina com hidroxicloroquina e da hidroxicloroquina isolada versus o tratamento padrão. O trabalho foi realizado em pacientes com covid-19 leve a moderado que não recebiam oxigênio suplementar ou um máximo de 4 L/min de oxigênio suplementar. O estudo concluiu que a hidroxicloroquina isolada ou associada com azitromicina não foi capaz de melhorar o estado clínico dos pacientes em 15 dias em comparação com o tratamento padrão (CAVALCANTI *et al*, 2020).

#### 4.5 CORTICOIDES

Os glicocorticoides são prescritos para pacientes com covid-19 grave que possuem insuficiência respiratória. Dentre estes destacam-se: dexametasona, frequentemente utilizada para tratar doenças inflamatórias e autoimunes; metilprednisolona um glicocorticoide sintético bastante utilizado para tratar a inflamação e suprimir o sistema imunológico. Dessa forma, foi feito um estudo com 60 pacientes internados na UTI com covid -19. O grupo D, composto por 30 pacientes receberam dexametasona intravenosa na dose de 8 mg/ kg durante 7 dias e o grupo M que recebeu metilprednisolona a 1 mg/kg/dia em 2 doses durante 7 dias. Os autores descobriram que os indivíduos que receberam a metilprednisolona tiveram uma menor resposta inflamatória, dado pela diminuição da Il-6 (interleucina-6), PCR (Proteína C reativa) e RNL (Relação neutrófilo- linfócito). Como também diminuição na taxa de mortalidade quando comparado ao grupo D (13 pacientes morreram do grupo D, enquanto 5 morreram do grupo M (SOLIMAN *et al*, 2022).

Ghanei *et al* (2021) também avaliou o benefício clínico da utilização de glicocorticoide em pacientes com covid- 19 moderado a grave. O fármaco que foi utilizado foi a prednisolona em baixa dose mais terapia combinada com hidroxicloroquina, azitromicina e naproxeno. Os autores do estudo concluíram que a vantagem da administração da prednisolona é devido a sua capacidade de reduzir o tempo de permanência no hospital em comparação com outros regimes terapêuticos.



#### 4.6 LOPINAVIR- RITONAVIR

Lopinar e Ritonavir foram inicialmente sugeridos como terapia para pacientes com covid-19 por inibir a replicação do Sars-CoV-2 *in vitro*. Todavia, os achados clínicos em pesquisas feitas *in vivo* demonstram que o Lopinavir- Ritonavir não possuem eficácia terapêutica contra a covid-19. Além disso, esses fármacos juntamente com a hidroxicloroquina são conhecidos pelas suas interações medicamentosas e pelos seus efeitos no prolongamento do intervalo QT e na indução da arritmia cardíaca (CAO *et al*, 2020; ARABI *et al*, 2021).

Nesse sentido, um estudo feito com pacientes em estado grave por Covid-19, administrou lopinavir-ritonavir com hidroxicloroquina e concluiu que essa terapia combinada não melhorou os resultados e ainda demonstrou alta probabilidade de ser danosa. Um outro estudo feito, avaliou a eficácia somente do lopinavir-ritonavir e descobriram que esses fármacos não foram capaz de reduzir as cargas virais ou a duração da detectabilidade do RNA viral em comparação com o tratamento padrão sozinho (CAO *et al*, 2020; ARABI *et al*, 2021).

#### 4.7 HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos antimaláricos, que inicialmente, foram aprovados pelas diretrizes chinesas e pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da Covid -19. Os efeitos colaterais da hidroxicloroquina geralmente dependem da dose e da duração, entre os efeitos colaterais mais comuns se destacam os problemas gastrointestinais e neurológicos, e os efeitos colaterais menos comuns são os retinianos e cardíacos (intervalo QT longo) (AHMAD *et al*, 2021).

Diante do exposto, foi realizado um estudo com 105 participantes com diagnóstico da covid-19 não grave, onde 55 foram designados para receber hidroxicloroquina e o tratamento padrão, e 50 do grupo controle para receber apenas o tratamento padrão. No final, não houve diferença significativa entre os grupos com relação a resolução dos sintomas, depuração viral e eventos adversos (KIBWIKI *et al*, 2021).

Elsalam *et al* (2020) em seus estudos avaliou a eficácia e a segurança da Hidroxicloroquina em 97 pacientes adicionada ao tratamento padrão para pacientes com covid-19 leve, moderado e grave. Os desfechos do estudo foram: não houve benefício extra para os pacientes, não houve diferença na curva virológica, melhora clínica ou mortalidade.

## 4.8 IVERMECTINA

Estudos realizados *in vitro*, mostraram que a ivermectina é capaz de inibir o Sars-CoV-2, levando uma redução de aproximadamente 5.000 vezes no RNA viral em 48h. A ivermectina pode ser uma terapia acessível e segura. Por isso, houve diversos estudos para avaliar a sua eficácia e segurança. Dessa maneira, um estudo controlado randomizado aberto incluiu 82 indivíduos com covid-19 leve a moderado que foram randomizados para receber ivermectina 12 mg uma vez ao dia durante 3 dias. O grupo que recebeu a ivermectina teve um tempo de internação menor, comparado ao grupo que recebeu apenas o padrão de atendimento (ELSALAM *et al*, 2021).

Okumus *et al* (2021) avaliou a eficácia e a segurança da ivermectina em pacientes com pneumonia grave por covid-19. Um total de 66 pacientes foram selecionados, 36 no grupo de estudo e 30 no grupo controle. A dose de ivermectina foi 200 mcg/kg/dia durante 5 dias na forma de solução preparada para uso enteral. Ao final do tratamento, os pacientes que receberam a ivermectina possuíram um aumento da recuperação clínica, melhora dos parâmetros laboratoriais e diminuição das taxas de mortalidade (6 pacientes morreram no grupo da ivermectina e 9 no grupo controle).

No entanto, outro estudo avaliou a capacidade da ivermectina prevenir a hospitalização em indivíduos com covid-19 precoce. O autor concluiu que a ivermectina não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com COVID-19. Embora, de todos os indivíduos que participaram do estudo (501), 35 necessitaram de hospitalização em algum momento. Destes, 14 (5,60%) pertenciam ao grupo ivermectina e 21 (8,37%) ao grupo placebo (VALLEJOSET *et al*, 2021).

Buonfrate *et al* (2022) também objetivou avaliar a segurança e eficácia de ivermectina em altas doses na redução da carga viral em indivíduos com infecção precoce por Sars-CoV-2. O autor concluiu que a ivermectina foi segura tanto na dose baixa (600 µg/kg) como na dose mais alta (1200 µg/kg), porém não mostrou uma redução significativa na carga viral entre o grupo ivermectina e o placebo.

## 5 CONCLUSÃO

Diante do exposto nesta revisão integrativa da literatura, possibilitou inferir que diversos fármacos têm sido utilizados na tentativa de promover a melhora clínica dos pacientes com

Covi-19 leve, moderado e grave, ou até mesmo, impedir a progressão da doença para os casos mais graves administrando os medicamentos no início da infecção por Sars-CoV-2.

Portanto, assim como apresentados nesta literatura os fármacos que mais apresentaram eficácia e segurança clínica são: remdesivir, nitazoxanida, quercetina, tocilizumabe, ivermectina e corticoides. No entanto, nenhum mostrou, até o momento 100% de eficácia clínica, por isso faz-se necessário a continuação de pesquisas, e estudos clínicos randomizados *in vivo* para o tratamento adequado contra o Sars- CoV-2, bem como o desenvolvimento de novos fármacos.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, B *et al.* Effect of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Cytokine Release Syndrome in Patients with COVID-19. **Clinical Medicine & Research**, v.19, n. 4, p. 179-182, 2021.

ARABI, Y. M *et al.* Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. **Intensive Care Med**, v. 47, p. 867–886 , 2021.

AREF, Z. F *et al.* Clinical, biochemical and molecular evaluations of ivermectin mucoadhesive nanosuspension nasal spray in reducing upper respiratory symptoms of mild COVID-19. **Jornal Internacional de Nanomedicina**, v. 16, 2021.

BLUM, V. F *et al.* Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate covid-19. A Pilot prove of conept randomized double-blind clinical trial. **Elsevier Ltd** , **EClinicalMedicine**, v. 37, 2021.

BUONFRATE, D *et al.* High-dose ivermectin for early treatment of covid-19(cover study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose- finding, proof-of-concept clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 59, 2022.

CAO, B *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, 2020.

CAVALCANTI, A. B *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, 2020.

DOUGAN, M *et al.* moderad. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. **N Engl J Med**, v. 385 p.1382-92, 2021.

ELSALAM, S. A *et al.* Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 103, n. 4, p. 1635–1639, 2020.

FURTADO, R. H. M *et al.* Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **Lancet**, v. 396, 2020.

GHANEI, M *et al.* The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial. **Respir Res**, v. 22, n. 245, 2021.

GYSELINCK, I *et al.* Direct antivirals working against the novel coronavirus: azithromycin (DAWnAZITHRO), a randomized, multicenter, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of new antivirals working against SARS-CoV-2—azithromycin trial. **Trials**, v. 22, n. 126, 2021.

HERMINE, O *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. **Jama Internal Medicine**, V. 181, N. 1, 2021.

KIBWIKI, P. B *et al.* Safety and efficacy of hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 among adults in Uganda: a randomized open label phase II clinical trial. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1218, 2021.

MALEKZADEH, R *et al.* Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. **International Immunopharmacology**, v. 89, 2020.

OKUMUS, N *et al.* Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 411, 2021.

POPESCU, C *et al.* Early use of remdesivir in obese male patients with covid-19 can improve the prognosis. **Farmacia**, v. 70, n. 1, 2022.

PIERRO, D. F *et al.* Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: **International Journal of General Medicine**, v. 14, 2021.

ROCCO, P. R. M *et al.* Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. **Eur Respir J**, v. 58, 2021.

SHOHAN, M *et al.* The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial. **European Journal of Pharmacology**, 914, 2022.

SOLIMAN, O. M *et al.* The impact of dexamethasone versus methylprednisolone upon neutrophil/lymphocyte ratio in COVID-19 patients admitted to ICU and its implication upon mortality. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v.38, n. 1, p. 78-84, 2022.

VALLEJOS, J *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 635, 2021.

WANG, Y *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Trials**, v. 21, n. 422, 2020.

WANG, Y *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Lancet**, v. 395, 2020.

B836a Batista, Danielle de Azevedo Batista

Avaliação dos principais fármacos candidatos ao tratamento da covid-19: uma revisão de literatura. / Danielle de Azevedo Batista. – João Pessoa, 2022.

19f.; il.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Mysrayn Yargo Araújo de Freitas Araújo Reis.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Pandemia. 2. Covid-19. 3. Sars-CoV-2. 4. Estudos Clínicos. 5. Antivirais. I. Título.

CDU: 615:616.98