



## **Tratamentos para COVID-19: síntese de evidências**

*Treatments for COVID-19: synthesis of evidence*

Felipe dos Santos Silva<sup>1</sup>, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Prevent Senior. São Paulo – SP. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas (PPG-PP). Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - Mogi das Cruzes – SP.

### **Resumo**

**Objetivo:** Compilar os trabalhos mais citados, e relacionados às propostas terapêuticas de combate ao coronavírus, contribuindo para tomada da melhor decisão clínica frente ao paciente acometido pela Covid-19. **Método:** Revisão de literatura, realizada com a utilização do *software* livre *Publish or Perish*, que seleciona os trabalhos com base em um indicador de qualidade denominado índice h. Os termos de busca foram “COVID-19” or “COVID 19” or “coronavirus” or “coronavírus” and “treatment”, tendo a busca ocorrido no dia 24 de abril de 2020, e incluído apenas artigos publicados em 2019 e 2020. **Resultados e Conclusão:** O uso de antibióticos e corticosteroides deve ser avaliado com cautela. Hidroxicloroquina, heparina, ibuprofeno, interferon alfa, lopinavir / litonavir, imunoglobulina intravenosa e teicoplanina são os agentes atualmente empregados no tratamento da Covid-19. Todavia, não existem estudos clínicos controlados que comprovem a eficácia dos medicamentos citados.

**Palavras-chave:** Coronavírus, Conduta, Medicamentos, Covid-19.

### **Abstract**

**Objective:** To compile the most cited studies, related to therapeutic proposals to fight coronavirus, contributing to clinical decision to treat patients affected by Covid-19. **Method:** Literature review, carried out using the free software *Publish or Perish*, which selects papers based on a quality indicator intitled “h index”. The search terms were “COVID-19” or “COVID 19” or “coronavirus” or “coronavirus” and “treatment”. The search took place on April 20, 2020, and included only articles published in 2019 and 2020. **Results and Conclusion:** The use of antibiotics and corticosteroids should be carefully evaluated. Hydroxychloroquine, heparin, ibuprofen, interferon alfa, lopinavir / litonavir, intravenous immunoglobulin and teicoplanin are the agents currently employed in the treatment of Covid-19. However, there are no controlled clinical studies that prove the effectiveness of the drugs mentioned.

**Keywords:** Coronavirus, Conduct, Medicines, Covid-19.

### **Introdução**

No final do ano de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa não identificada emergiu em Wuhan, província de Hubei, na China (JIN et al., 2020a). Desde então, surtos e infecções esporádicas em humanos resultaram em mais de 3.500.000 casos confirmados em todo o mundo, com aproximadamente 100 mil casos no Brasil (dados de 03 de maio de 2020) (WORLDOMETER, 2020), atribuídos ao novo coronavírus. Este vírus, chamado inicialmente de 2019-nCoV, passou a ser denominado SARS-CoV-2. Desde então, a infecção por SARS-CoV-2 continua se espalhando por todo o globo, e representa uma séria ameaça à saúde pública. Devido à falta de tratamentos antivirais



específicos e à pressão do tratamento clínico, milhares de casos graves e óbitos vem sendo registrados diariamente (JIN et al., 2020a).

Nos primeiros 41 pacientes acometidos pela Covid-19, notificados em Wuhan, na China, foi observada a seguinte sintomatologia: febre (98%), tosse (76%), e mialgia ou fadiga (44%). Os sintomas menos comuns foram produção de escarro (28%), dor de cabeça (8%), hemoptise (5%) e diarreia (3%). Mais da metade dos pacientes desenvolveu dispneia. O período médio de incubação foi estimado em 5,2 dias, e a análise do sangue desses pacientes mostrou contagem normal ou reduzida de glóbulos brancos (25%) e linfopenia (65%). Um total de 98% dos pacientes demonstrou envolvimento bilateral do tórax, com achados típicos na admissão de áreas lobulares e subsegmentares múltiplas de consolidação. Os achados representativos da tomografia computadorizada de pacientes não internados em unidade de terapia intensiva mostraram opacidade bilateral em padrão de vidro fosco, além de áreas subsegmentares de consolidação (HUANG et al., 2020; JIN et al., 2020a). Além dos danos respiratórios, a infecção pelo coronavírus também está associada a lesões renais (CHENG et al., 2020) e hepáticas (ZHANG; SHI; WANG, 2020).

A literatura relacionada ao novo coronavírus, basicamente constituída por artigos publicados no ano de 2020, ainda não é clara em relação aos tratamentos mais adequados para a Covid-19, que é a doença causada pelo coronavírus. Ainda, não existem revisões em língua portuguesa sobre este importante e controverso assunto. Neste sentido, a proposta da presente revisão é compilar os trabalhos mais citados relacionados ao tratamento da Covid-19, auxiliando na tomada da melhor decisão clínica frente ao paciente acometido pela doença.

## **Método**

Trata-se de uma revisão da literatura com síntese de evidências, realizada no dia 24 de abril de 2020, incluindo artigos publicados em 2019 e 2020. A busca pelos trabalhos foi realizada com a utilização do *software* livre *Publish or Perish* (FERRAZ, 2016; HARZING, 2019), que seleciona os trabalhos com base em um indicador de qualidade denominado índice h, independentemente da base de dados onde os mesmos se encontravam hospedados. Este índice, por sua vez, leva em consideração o número de citações que um artigo científico recebeu de outras publicações, criando um *ranking* destes artigos. A estratégia de busca utilizada para seleção dos trabalhos foi a seguinte: (*covid-19 OR "covid 19" OR coronavirus OR coronavírus*) AND *treatment*. Foram incluídos na revisão apenas artigos científicos certificados pela plataforma de busca. Não foram considerados para esta revisão as teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso de qualquer natureza, apresentações em eventos, e quaisquer outros materiais não classificados como artigos científicos. Eventualmente, foram excluídos da amostra inicial trabalhos que não discutissem efetivamente as propostas de tratamento para as infecções pelo novo coronavírus.

Inicialmente, foram identificadas 180 obras, que somaram em 1585 citações. Destas, apenas 17 foram certificadas pela plataforma de busca, conforme pode ser observado na Figura 1.



Results	Help	Cites	Per year	Rank	Authors	Title	Year
Publication years:	2019-2020	<input checked="" type="checkbox"/> h 210	210.00	4	X Yao, F Ye, M Zhan...	... antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatmen...	2020
Citation years:	1 (2019-2020)	<input checked="" type="checkbox"/> h 177	177.00	3	YH Jin, L Cai, ZS Ch...	A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infec...	2020
Papers:	180	<input checked="" type="checkbox"/> h 146	146.00	1	H Lu	Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)	2020
Citations:	1585	<input checked="" type="checkbox"/> h 123	123.00	2	M Cascella, M Rajn...	Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)	2020
Cites/year:	1585.00	<input checked="" type="checkbox"/> h 79	79.00	7	Z Wang, X Chen, Y ...	... characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia rec...	2020
Cites/paper:	8.81	<input checked="" type="checkbox"/> h 76	76.00	5	K Shen, Y Yang, T ...	Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensu...	2020
Authors/paper:	3.75	<input checked="" type="checkbox"/> h 74	74.00	6	ZM Chen, JF Fu, Q S...	Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 nov...	2020
h-index:	17	<input checked="" type="checkbox"/> h 49	49.00	9	J Chen, D LIU, L LIU,...	A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (C...	2020
g-index:	37	<input checked="" type="checkbox"/> h 41	41.00	10	N Tang, H Bai, X Ch...	Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 pat...	2020
h <sub>L</sub> norm:	10	<input checked="" type="checkbox"/> h 38	38.00	8	TT Yao, JD Qian, W...	A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible refe...	2020
h <sub>annual</sub> :	10.00	<input checked="" type="checkbox"/> h 30	30.00	12	L Lin, TS Li	interpretation of" guidelines for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-ncov) infectio...	2020
Papers with ACC >= 1,2,5,10,20:	114,99,44,26,16	<input checked="" type="checkbox"/> h 29	29.00	149	H Momattin, AY Al...	A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome...	2019
		<input checked="" type="checkbox"/> h 25	25.00	11	KL Shen, YH Yang	Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue	2020
		<input checked="" type="checkbox"/> h 25	25.00	60	J Chen, Y Ling, X Xi...	Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia	2020
		<input checked="" type="checkbox"/> h 24	24.00	18	J Lim, S Jeon, HY S...	... of the index patient who caused tertiary transmission of Coronavirus disease 2019 in Korea: the appl...	2020
		<input checked="" type="checkbox"/> h 23	23.00	14	W Han, B Quan, Y ...	The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019	2020
		<input checked="" type="checkbox"/> h 18	18.00	13	SA Baron, C Devau...	Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19	2020

Figura 1 - Resumo das métricas relacionadas à busca proposta nesta revisão.

Fonte: Dados obtidos com o software *Publish or Perish*.

Após a leitura dos títulos e resumos, verificou-se que uma das obras se tratava de um livro, 2 artigos se encontravam apenas no idioma mandarim, sendo então eliminados, e 2 trabalhos foram excluídos por se tratarem de relatos de caso. Todos os 12 artigos restantes discutiam efetivamente os tratamentos para as infecções pelo novo coronavírus. Sendo assim, estes trabalhos foram lidos na íntegra, resumidos, e apresentados na seção a seguir, ordenados com base no número de citações, do maior para o menor.

## Revisão da Literatura

Yao et al (2020b), iniciaram o trabalho afirmando que a cloroquina tem sido esporadicamente usada no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Segundo os autores, a hidroxiclороquina compartilha o mesmo mecanismo de ação que a cloroquina, mas seu perfil de segurança mais tolerável o torna o medicamento preferido para tratar a malária e outras condições autoimunes. Os autores então propuseram que o efeito imunomodulador da hidroxiclороquina também poderia ser útil no controle da liberação da enorme quantidade de citocinas que ocorre na fase tardia em pacientes infectados por SARS-CoV-2, especialmente aqueles em estado crítico. Sendo assim, compararam a atividade farmacológica da cloroquina e da hidroxiclороquina *in vitro*, utilizando células infectadas com SARS-CoV-2. Para tal, modelos farmacocinéticos baseados em condições fisiológicas (PBPK) foram implementados para ambos os medicamentos separadamente. Utilizando os modelos de PBPK, as concentrações de hidroxiclороquina no fluido pulmonar foram simuladas em 5 regimes diferentes de dosagem para explorar o regime mais eficaz, considerando o perfil de segurança do medicamento. Como resultados, observaram que a hidroxiclороquina mostrou-se mais potente que a cloroquina, ao menos nos experimentos *in vitro*. Sendo assim, recomendaram uma dose de carga de 400 mg duas vezes ao dia de sulfato de hidroxiclороquina administrada por via oral, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por 4 dias para tratamento da infecção por SARS-CoV-2, uma vez que esta atingiu três vezes a potência do fosfato de cloroquina, quando administrado 500 mg duas vezes ao dia por 5 dias. Em conclusão, os autores afirmaram que a hidroxiclороquina é mais potente que a cloroquina para inibir SARS-CoV-2, ao menos em experimentos *in vitro*.

Jin e et al (2020b), desenvolveram uma diretriz que descreveu características epidemiológicas, prevenção, diagnóstico, tratamento e controle (incluindo medicina tradicional chinesa), de infecção hospitalar por coronavírus. Além disso, relataram o tratamento bem-sucedido de um caso grave,



incluindo experiência e lições de resgate hospitalar para infecções por SARS-CoV-2. No tocante ao tratamento, citaram a inalação de atomização com interferon alfa (5 milhões de U por vez para adultos em água estéril para injeção, duas vezes ao dia). Teceram comentários sobre o uso de lopinavir / ritonavir por via oral, 2 cápsulas de cada vez, duas vezes ao dia, embora seja essa uma recomendação fraca. Concordaram com a necessidade de cuidado ao prescrever antibioticoterapia, devendo-se evitar aqueles de largo espectro. De acordo com as manifestações clínicas dos pacientes, se a infecção bacteriana associada não puder ser descartada, pacientes com infecção leve podem tomar medicamentos antibacterianos contra pneumonia adquirida na comunidade, como amoxicilina, azitromicina ou fluoroquinolonas. Ainda, o tratamento antibacteriano empírico em pacientes graves deve abranger todos os patógenos possíveis. O uso de corticosteroides para SDRA grave é controverso, embora a metilprednisolona possa ser utilizada conforme apropriado para pacientes com progressão rápida da doença, ou mesmo doença grave. Quando a temperatura corporal é superior a 38,5 °C, o ibuprofeno pode ser empregado como antipirético por via oral (0,2 g por vez, a cada 4-6 h em febre contínua, mas não mais que 4 vezes em 24 h), até uma temperatura aceitável de 38,5 °C.

Para Lu (2020), atualmente, não há tratamento com vacina ou antiviral para o coronavírus humano e animal, de modo que a identificação das opções de tratamento medicamentoso o mais rápido possível é fundamental para a resposta ao surto de Covid-19. Segundo o pesquisador, três métodos gerais, que incluem drogas antivirais de amplo espectro existentes, utilizando ensaios padrão, triagem de uma biblioteca química contendo muitos compostos, ou bancos de dados existentes, além do redesenvolvimento de novas drogas específicas baseadas no genoma e no entendimento biofísico de coronavírus individuais, podem ser importantes para descobrir o potencial tratamento antiviral de coronavírus humano. Ainda para o autor, medicamentos como lopinavir / ritonavir, análogos de nucleosídeos, inibidores de neuraminidase, remdesivir, peptídeo (EK1), abidol, inibidores da síntese de RNA (como TDF, 3TC), antiinflamatórios (como hormônios e outras moléculas), e utilização de cápsulas de Shu Feng Jie Du e Lianhuaqingwen, podem ser as opções de tratamento para a Covid-19. No entanto, o autor finaliza que a eficácia e a segurança desses medicamentos ainda precisam ser confirmadas por experimentos clínicos.

Segundo Cascella et al (2020), não há tratamento antiviral específico recomendado para SARS-CoV-2, e nenhuma vacina está disponível atualmente. O tratamento é sintomático e a oxigenoterapia representa a principal intervenção terapêutica para pacientes com infecção grave. A ventilação mecânica pode ser necessária em casos de insuficiência respiratória refratária à oxigenoterapia, enquanto o suporte hemodinâmico é essencial para o controle do choque séptico. Entre outras estratégias terapêuticas, não são recomendados corticosteroides sistêmicos para o tratamento de pneumonia viral ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Além disso, a administração não seletiva ou inadequada de antibióticos deve ser evitada, embora alguns centros o recomendem. Apesar do fato de que nenhum tratamento antiviral tenha sido aprovado, várias abordagens foram propostas, como lopinavir / ritonavir (400/100 mg a cada 12 horas), cloroquina (500 mg a cada 12 horas) e hidroxicloroquina (200 mg a cada 12 horas). O interferon alfa (por exemplo, 5 milhões de unidades por inalação de aerossol duas vezes por dia) também vem sendo utilizado. Estudos pré-clínicos sugeriram que o remdesivir (GS5734) - um inibidor da RNA polimerase com atividade *in vitro* contra vários vírus de RNA, incluindo o Ebola - poderia ser eficaz tanto na profilaxia quanto na terapia de infecções por coronavírus. Na Itália, uma grande investigação liderada pelo *Istituto Nazionale Tumori*, Fundação *Pascale di Napoli*, está focada no uso de tolicizumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado contra o receptor da IL-6 e comumente utilizado no tratamento da artrite reumatoide.



Wang et al (2020) afirmarem que, atualmente, a pneumonia associada ao novo coronavírus circula contínua e rapidamente, e concordam que nenhum tratamento antiviral eficaz foi verificado até o momento. Assim, relataram as características clínicas e o procedimento terapêutico realizado em quatro pacientes com pneumonia leve ou grave decorrente de Covid-19, admitidos no Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai, na China. Todos os pacientes receberam tratamento antiviral, incluindo lopinavir / ritonavir (Kaletra®), arbidol e *Shufeng Jiedu Capsule* (SFJDC, um medicamento tradicional chinês), além de outros cuidados de suporte necessários. Após o tratamento, três pacientes obtiveram melhora significativa nos sintomas associados à pneumonia, dois dos quais foram confirmados como negativos para Covid-19, recebendo alta, e um deles foi negativo para o vírus no primeiro teste. O paciente restante, com pneumonia grave, apresentou sinais de melhora até a data de corte para coleta de dados. Dessa forma, os resultados obtidos pelos pesquisadores reafirmaram que o lopinavir, assim como o ritonavir, o arbidol e SFJDC, merecem uma verificação adicional no tratamento de pacientes com Covid-19.

Segundo Shen et al (2020), desde o início do surto de Covid-19 iniciado em 2019, um grande número de indivíduos já havia sido infectado não somente na China, mas ao redor do mundo, incluindo crianças. Para padronizar a prevenção e o gerenciamento da infecção em crianças, os autores convocaram um comitê de especialistas para formular um consenso baseado nos novos padrões de diagnóstico e tratamento de pneumonia por infecção por coronavírus, revisando estratégias anteriores de diagnóstico e tratamento para infecções por vírus pediátricos. A referida declaração de consenso resumiu as estratégias atuais de diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção por Covid-19 em crianças. Basicamente, com base em suas condições médicas, os pacientes suspeitos devem ser isolados em um único quarto, especialmente em suas próprias residências, embora casos confirmados possam ser admitidos na mesma ala. Ainda para os pesquisadores, os casos críticos devem ser admitidos na Unidade de Terapia Intensiva o mais rápido possível. O interferon- $\alpha$  pode reduzir a carga viral no estágio inicial da infecção, o que pode ajudar a aliviar os sintomas e encurtar o curso da doença. No mesmo consenso, tentou-se aplicar lopinavir / litonavir ao tratamento de pacientes adultos com pneumonia Covid-19, mas sua eficácia e segurança ainda precisam ser determinadas para testes em crianças. Deve-se evitar o uso irracional de antibióticos, especialmente em combinação com aqueles de amplo espectro, dispensando especial atenção às mudanças de condições em crianças com co-infecções bacterianas ou fúngicas. Coleta ativa de amostras para análise de patógenos e uso oportuno ou racional de antibióticos ou drogas antifúngicas. O Arbidol é administrado para adultos infectados com Covid-19, no entanto, sua eficácia e segurança ainda permaneciam incertas para uso pediátrico. O uso de glicocorticoides deve basear-se na gravidade da resposta inflamatória sistêmica, no grau de dispnéia, com ou sem SDRA, e no status de progresso dos resultados de imagem do tórax, e ainda por um curto período (3-5 dias), com uma dose recomendada de metilprednisolona que não deve exceder 1-2 mg / kg / dia. Por fim, a imunoglobulina pode ser usada em casos graves, quando indicada, mas sua eficácia ainda necessita de avaliação adicional.

Chen et al (2020b), afirmaram no início do artigo que não existem medicamentos antivirais eficazes para crianças. Segundo os autores, a nebulização com interferon- $\alpha$ 2b pode ser aplicada, e o uso recomendado pode ser na forma de nebulização com interferon- $\alpha$ 2b 100.000 a 200.000 UI / kg para casos leves, e 200.000 a 400.000 UI / kg para casos graves, duas vezes / dia por 5 a 7 dias. Lopinavir / litonavir (200 mg / 50 mg), sendo as seguintes doses as recomendadas: peso 7–15 kg, 12 mg / 3 mg / kg; peso 15-40 kg, 10 mg / 2,5 mg / kg; peso > 40 kg, 400 mg / 100 mg como adulto a cada vez, duas vezes ao dia por 1-2 semanas. No entanto, ressaltaram que a eficácia, o curso do tratamento e a segurança dos medicamentos citados ainda precisam ser determinados. Ainda para os



pesquisadores, o uso irracional de antibióticos deve ser evitado, assim como os corticosteroides, embora estes sejam recomendados quando a imagem torácica apresenta rápida deterioração e ocorrência de SDRA, assim como em crianças com sintomas tóxicos óbvios, encefalite ou encefalopatia, síndrome hemofagocítica e outras complicações graves, com choque séptico, e com sintomas sibilantes óbvios. Nestes casos, recomenda-se a metilprednisolona intravenosa (1-2 mg / kg / dia) por 3-5 dias, mas não seu uso prolongado. Por fim, a imunoglobulina intravenosa pode ser utilizada em casos graves, embora ainda sem eficácia comprovada, em doses de 1,0 g / kg / dia por 2 dias ou 400 mg / kg / dia, por 5 dias

Chen et al (2020a), avaliaram a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus. Para tal, avaliaram prospectivamente 30 pacientes, que foram randomizados para receber ou não a HCQ. Os pacientes do grupo HCQ receberam 400 mg por dia durante 5 dias, mais tratamentos convencionais, enquanto os pacientes do grupo controle receberam apenas tratamento convencional. O *endpoint* primário foi a taxa de conversão negativa do ácido nucleico do coronavírus no *swab* respiratório da faringe no dia 7 após a randomização. Os resultados apontaram que 1 paciente do grupo HCQ evoluiu para o estado grave durante o tratamento. No dia 7, o ácido nucleico para coronavírus dos esfregaços de garganta foi negativo em 13 (86,7%) casos no grupo HCQ e em 14 (93,3%) casos no grupo controle. A duração mediana da hospitalização à conservação negativa do ácido nucleico do vírus foi de 4 (1-9) dias no grupo HCQ, comparável à do grupo controle, que foi de 2 (1-4) dias. O tempo médio para normalização da temperatura corporal no grupo HCQ foi de 1 (0-2) após a hospitalização, o que também foi comparável ao do grupo controle 1 (0-3). A progressão radiológica foi demonstrada nas imagens de TC em 5 casos (33,3%) do grupo HCQ e 7 casos (46,7%) do grupo controle, e todos os pacientes apresentaram melhora no exame de acompanhamento. Quatro casos (26,7%) do grupo HCQ e três casos (20%) do grupo controle apresentaram diarreia transitória e função hepática anormal. Com base nestes resultados, a conclusão dos autores foi que a HCQ, ao menos neste estudo, não trouxe benefícios significativos quando os pacientes foram comparados a aqueles que não a utilizaram.

Tang et al (2020), afirmaram que a mortalidade relativamente alta dos casos graves de COVID-19 é consideravelmente preocupante, e que a aplicação de heparina foi recomendada para esses pacientes devido ao risco de coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso, embora sua eficácia ainda precisasse ser validada. Dessa forma, avaliaram a mortalidade em 28 dias de pacientes graves infectados pelo coronavírus, comparando aqueles que receberam ou não heparina durante sua hospitalização, incluindo riscos de coagulofilia, que foram estratificados pelo escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC). Dos 449 pacientes arrolados no estudo, 99 receberam heparina (principalmente de baixo peso molecular, HBPM) por 7 dias ou mais. Como resultados, os pesquisadores observaram que o tempo de protrombina foi positivo, e a contagem de plaquetas foi negativa em ambos os grupos, resultados que se correlacionaram com a mortalidade em 28 dias. Porém, a mortalidade no mesmo período foi menor entre os usuários de heparina quando comparados aos pacientes que não fizeram uso do anticoagulante. Sendo assim, a conclusão final dos autores foi que a terapia anticoagulante, principalmente com HBPM, parece estar associada a um melhor prognóstico em pacientes graves com Covid-19.

Yao et al (2020a), conduziram uma revisão de literatura ressaltando que, nas últimas décadas, os coronavírus aumentaram de forma a se tornarem uma ameaça global à saúde pública. O surto de Covid-19, oriundo de Wuhan, na China, causou pânico em todo o mundo, visto que ainda não existem terapias antivirais específicas para a doença. No entanto, segundo os autores, existem alguns agentes



utilizados durante as epidemias de síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Poderíamos aprender com SARS e MERS, e que podem ter alguma ação sobre o coronavírus. Após a avaliação de estudos *in vitro*, experimentais, e ensaios clínicos em humanos, os autores identificaram que o lopinavir (LPV) é um agente que inibe a atividade de protease do coronavírus, com potencial uso para remissão da doença pacientes infectados, com base na experiência acumulada no uso desse medicamento nos surtos de SARS e MERS.

Momattin et al (2019), conduziram uma revisão da literatura que discutiu os tratamentos para a COVID-19. Segundo os autores, existem alguns agentes terapêuticos promissores no horizonte. Por exemplo, a combinação de lopinavir / ritonavir e interferon-beta-1b mostrou excelentes resultados em modelos animais, e atualmente está em um estudo de controle randomizado. Ribavirina e interferon foram a combinação mais amplamente utilizada, e embora os dados sejam heterogêneos, essa combinação pode ser um benefício potencial e merece uma investigação mais aprofundada. Não foram verificados ensaios clínicos randomizados para recomendar terapia específica para o tratamento da infecção. Sendo assim, os pesquisadores concluíram que, apesar de vários estudos em humanos, não há consenso sobre a terapia ideal para Covid-19, são necessários ensaios clínicos randomizados, e as terapias potenciais devem ser avaliadas apenas nesses ensaios clínicos.

Por fim, segundo Baron et al (2020), devido à falta de tratamentos eficientes e específicos, e à necessidade de se conter a epidemia de Covid-19, a reposição de medicamentos parece ser a melhor ferramenta de solução terapêutica. A cloroquina, remdesivir, lopinavir, ribavirina ou ritonavir demonstraram eficácia na inibição *in vitro* do coronavírus. A teicoplanina, um antibiótico usado para tratar a infecção por estafilococos, demonstrou anteriormente eficácia para inibir o primeiro estágio do ciclo viral de MERS-coronavírus em células humanas, colocando a teicoplanina como um tratamento potencial para pacientes com Covid-19. A teicoplanina, um antibiótico glicopeptídeo usado rotineiramente para tratar a infecção bacteriana gram-positiva, mostrou-se ativa *in vitro* contra o SARS-CoV, e juntou-se à lista de moléculas que poderiam ser utilizadas como arsenal terapêutico contra a Covid-19. Este antibiótico já demonstrou eficácia contra vários vírus como Ebola, *influenza*, flavivírus, hepatite C, HIV, e em coronavírus como MERS-CoV e SARS-CoV-2.

## **Conclusão**

Após a avaliação dos trabalhos, pode-se afirmar que a hidroxicloroquina é um potente agente contra o coronavírus, na dose de 200 mg a cada 12 horas. O ibuprofeno pode ser empregado para tratar a febre por via oral, na dose de 0,2 gramas a cada 4-6 horas. Lopinavir / ritonavir, análogos de nucleosídeos, inibidores de neuraminidase, remdesivir, peptídeo (EK1), abidol, inibidores da síntese de RNA (como TDF, 3TC), antiinflamatórios, e cápsulas de Shu Feng Jie Du e Lianhuaqingwen, podem ser as opções de tratamento para a Covid-19.

As doses recomendadas de lopinavir / ritonavir são as seguintes: peso 7-15 kg, 12 mg / 3 mg / kg; peso 15-40 kg, 10 mg / 2,5 mg / kg; peso > 40 kg, 400 mg / 100 mg como adulto a cada vez, duas vezes ao dia por 1-2 semanas). Interferon- $\alpha$ 2b (5 milhões de unidades por inalação de aerossol, duas vezes ao dia) também é uma terapia recomendada, na forma de nebulização com 100.000 a 200.000 UI / kg para casos leves, e 200.000 a 400.000 UI / kg para casos graves, duas vezes / dia por 5 a 7 dias.

A imunoglobulina intravenosa pode ser utilizada em casos graves, em doses de 1,0 g / kg / dia por 2 dias ou 400 mg / kg / dia, por 5 dias. A terapia anticoagulante, principalmente com heparina, parece estar associada a um melhor prognóstico de pacientes graves com Covid-19. Por fim, a



teicoplanina recentemente juntou-se à lista de moléculas que podem ser utilizadas como arsenal terapêutico contra a infecção por coronavírus.

### Referências

BARON, S. A. et al. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19** *International Journal of Antimicrobial Agents* redacaocientifica.com, 2020. Disponível em: <[http://redacaocientifica.com/artigoscoronavirus/Teicoplanin\\_an\\_alternative\\_drug\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_coronavirus.pdf](http://redacaocientifica.com/artigoscoronavirus/Teicoplanin_an_alternative_drug_for_the_treatment_of_coronavirus.pdf)>

CASCELLA, M. et al. **Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)** *StatPearls* ncbi.nlm.nih.gov, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>

CHEN, J. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **Journal of Zhejiang Medical Sciences**, 2020a.

CHEN, Z. M. et al. **Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus** *World Journal of Pediatrics*. Springer, 2020b. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-020-00345-5>>

CHENG, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, 2020.

FERRAZ, R. R. N. Refinamento de Referencial Teórico: como encontrar artigos científicos de qualidade para a confecção de trabalhos acadêmicos. In: **Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais**. Erechim: Deviant, 2016. p. 313.

HARZING, A.-W. **Publish or Perish**. Disponível em: <<https://harzing.com/resources/publish-or-perish>>. Acesso em: 3 dez. 2018.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, 2020a.

JIN, Y. H. et al. **A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)**. *Military Medical Research* Springer, 2020b. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s40779-020-0233-6>>

LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). **Bioscience trends**, 2020.

MOMATTIN, H.; AL-ALI, A. Y.; AL-TAWFIQ, J. A. **A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)** *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier, 2019. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893919301097?casa\\_token=TR-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893919301097?casa_token=TR-)





gzG9ljuwAAAAA:28WDEwQG2IAD-  
X8TxQoeLy08FM3uDIP9COQZOPEZEP3Hw0XHWsP\_CGBzIb9VherVXo3n44vvk1I>

SHEN, K. et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World Journal of Pediatrics*. Springer, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-020-00343-7?fbclid=IwAR3Izw7GwUnDAmjMYUcRRL9lpGVmn4AHQnqadDvIneOsy0AMgYlhYM1-ltY>>

TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020.

WANG, Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*, 2020.

WORLDOMETER. **Coronavirus Update (Live): 2,428,332 Cases and 166,130 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic** - Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>. Acesso em: 20 abr. 2020.

YAO, T. T. et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology*, 2020a.

YAO, X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 2020b.

ZHANG, C.; SHI, L.; WANG, F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, n. 5, p. 428–430, 2020.