Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 28/06/2020
Data de Aprovação: 29/06/2020

ARTIGO ORIGINAL

Opções de tratamento para COVID-19

Treatment options to COVID-19

Claudia Stella Pereira[1], Lenita de Melo Lima[1], Ana Alice Amaral Ibiapina Parente[1], Maria de Fatima Pombo Sant´Anna[1]

Palavras-chave:
Coronavírus,
Infecções por Coronavírus,
Pandemias,
Terapêutica

Resumo

Até o momento, não há terapia específica para a COVID-19 e há vacinas em estudo, ainda não disponíveis. Nosso artigo apresenta as opções terapêuticas sugeridas até o presente, em vários estudos com abordagens de tratamento experimental. Incluímos estudos com as drogas antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumabe, vitamina D, anticoagulação, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), interferon beta, plasma convalescente e corticoesteroides. Concluiu-se que, embora algumas drogas promissoras tenham ação, *in vitro*, até o presente, nenhuma se mostrou comprovadamente eficaz e segura contra o novo coronavírus em seres humanos.

Keywords:
Coronavirus,
Coronavirus Infections,
Pandemics,
Therapeutics.

Abstract

Still today, there is no specific therapy or COVID-19 and vaccines under study are not yet available. The following document contain therapeutic options suggested with basis in available information, until the date, in several studies with experimental treatment approaches. There were included studies with antiviral drugs, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, tocilizumab, vitamin D, anticoagulation, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta interferon, convalescent plasma and corticosteroids. It was concluded that, although some promising drugs had showed action, in vitro, to date, none therapy was actually safe and secure against the novel coronavirus in humans.

[1] Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG, Pneumologia Pediátrica - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Endereço para correspondência:
Lenita de Melo Lima.
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Rua Bruno Lobo, 50 - Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ, Brasil. CEP: 21941-912 E-mail: nitamelo.le@gmail.com

INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de um conjunto de casos de pneumonia em Wuhan, cidade na província de Hubei, na China[1-4]. O vírus se espalhou rapidamente, com número crescente de casos em outros países do mundo. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença COVID-19 (*coronavirus disease* 2019). O vírus que causa a COVID-19 é designado como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2 (SARS-CoV-2); anteriormente, era referido como 2019-nCoV. A OMS declarou COVID-19 uma pandemia em 11 de março de 2020[1-4].

Inicialmente, deve-se realizar a avaliação da gravidade do paciente[1]:

- Doença leve ou moderada: não há necessidade de oxigênio suplementar.
- Doença grave: necessidade atual de oxigênio suplementar ou aumento da necessidade inicial, sem necessidade nova ou crescente de suporte ventilatório (não invasivo ou invasivo).
- Doença crítica: atual ou aumentada necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva, sepse, falência de vários órgãos ou agravamento rápido da trajetória clínica.

O tratamento de crianças com a COVID-19 com doença grave ou crítica geralmente requer internação hospitalar[1,5]. Crianças com a COVID-19 leve ou moderada podem necessitar de internação se estiverem em risco de evolução para doença grave devido às comorbidades associadas[1,2,5].

Até o momento não há tratamentos comprovados ou aprovados para a COVID-19. Vacinas estão sendo desenvolvidas, algumas já em terceira fase de testes, como a vacina ChAdOx1 nCoV-19, desenvolvida pela Universidade de Oxford, da Inglaterra, que começará a ser testada em voluntários no Brasil. A vacina é uma das 141 candidatas cadastradas na OMS, estando entre as 13 que já estão em fase clínica de testes em humanos no mundo[6].

O seguinte texto contendo planos de tratamentos é sugerido com base nas informações disponíveis até a data em várias abordagens de tratamento experimental.

TERAPIA ANTIVIRAL

As decisões para usar a terapia antiviral devem ser individualizadas de acordo com a gravidade da doença, trajetória clínica e condições subjacentes que podem aumentar o risco de progressão. Estudos sobre a eficácia e a segurança da terapia antiviral foram predominantemente realizados em adultos com doença grave do trato respiratório inferior[5].

Dados retrospectivos da SARS sugerem que o tratamento precoce, no caso da influenza, pode ser mais eficaz do que postergar a terapia até que ocorram falhas graves de órgãos[5].

A maioria dos pacientes, porém, evolui bem sem qualquer terapia, portanto, na maioria dos casos não há necessidade de terapia antiviral[5].

Opções de medicações antivirais:

Lopinavir/Ritonavir

No cenário atual, a eficácia definitiva do lopinavir/ritonavir ainda não foi comprovada[5,7]. Estudos mostraram que, *in vitro*, houve redução da replicação do vírus MERS-CoV (o beta coronavírus que causa doenças respiratórias no Oriente Médio) em 50%. Age como potente inibidor da CYP3A4[5]. Segundo a OMS, trata-se de um agente que pode ser experimentado inclusive em combinação com interferon-alfa ou ribavirina[5].

Remdesivir

Vários estudos randomizados estão em andamento para avaliar sua eficácia, porém não há nenhum que se encontre na fase 3 até o momento. Possui atividade relatada, *in vitro*, contra o SARS-CoV-2 demonstrando poder em reduzir a doença pulmonar. Não pode ser utilizado em combinação com outros agentes antivirais experimentais. Também foi tentado como tratamento no vírus ebola. O mecanismo de ação inclui terminação prematura da transcrição de RNA viral[5].

Ribavirina

Não há ainda nenhum resultado de estudo em SARS-CoV-2 e estudos realizados no MERS-CoV detectaram que a concentração necessária para inibir o patógeno, *in vitro*, excede os níveis no sangue após doses terapêuticas em humanos. A droga tem alto risco de toxicidade, além de ser contraindicada em caso de anemia hemolítica. Age inibindo a polimerização de RNA[5].

Oseltamivir

Ainda não há ensaios do oseltamivir com o SARS-CoV-2. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima neuraminidase na gripe[5]. O quadro clínico da COVID-19, na sua fase inicial, pode se assemelhar ao da influenza, sendo indicado iniciar o tratamento com oseltamivir em casos em que não é possível descartar a infecção por influenza[5,7].

Outras opções de tratamento:

Cloroquina/Hidroxicloroquina (CQ/HCQ)

A hidroxicloroquina ou a cloroquina, frequentemente em combinação com um macrolídeo de segunda geração, estão sendo amplamente utilizadas no tratamento da COVID-19, apesar de não haver evidências conclusivas de seu benefício[8]. Acredita-se que a hidroxicloroquina altera o pH endossômico e lisossômico, inibindo a replicação e a propagação viral, embora o mecanismo exato da atividade antiviral permaneça incerto[5].

Seu uso é geralmente seguro quando usado para indicações aprovadas, como doença autoimune ou malária[7,8]. Devem ser evitadas

em crianças com anormalidades subjacentes no intervalo QT e naquelas que necessitam de outros medicamentos com potencial para interação medicamentosa grave com este fármaco. Com o uso prolongado desses fármacos pode-se evoluir com retinopatia[7].

Um estudo publicado pela revista científica *Lancet* demonstrou o resultado de uma análise multinacional, onde foi analisado o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina, com ou sem um macrolídeo, em pacientes hospitalizados pela COVID-19, de dezembro de 2019 a abril deste ano, em seis continentes[8]. O resultado apresentado é que todos os grupos que receberam os medicamentos tiveram um risco maior de mortalidade quando comparados ao grupo controle[8]. Além disso, o risco de arritmias ventriculares também foi maior nesses pacientes[8]. Depois de tal estudo, a OMS anunciou em 25 de maio a interrupção do uso da cloroquina e hidroxicloroquina em testes para tratamento contra a COVID-19, que foi posteriormente retomado e novamente suspenso, dia 17 de junho, com base nas evidências encontradas no ensaio *Recovery,* do Reino Unido, *e Solidarity,* pesquisa internacional, que não encontraram benefícios em usar a hidroxicloroquina contra a COVID-19[9].

Azitromicina/Hidroxicloroquina

Embora um estudo tenha sugerido que o uso de azitromicina em combinação com a hidroxicloroquina estivesse associado à resolução mais rápida da detecção de vírus do que a hidroxicloroquina isoladamente, esse resultado deve ser interpretado com cautela, devido ao pequeno tamanho da amostra, preocupações metodológicas substanciais e plausibilidade biológica pouco clara. O uso da combinação foi descrito em estudos observacionais, cuja a maioria não sugeriu benefício clínico associado. Assim como a hidroxicloroquina em uso isolado, a associação também apresenta risco de prolongamento do intervalo QT[7].

Tocilizumabe

O tocilizumabe é um inibidor do receptor de IL-6 usado para doenças reumáticas e síndrome de liberação de citocinas e está sendo avaliado em ensaios randomizados para tratamento da COVID-19[5]. O sarilumabe e o siltuximabe são outros agentes que visam a via da IL-6 e também estão sendo avaliados em ensaios clínicos[5].

Vitamina D

A ingestão adequada de vitamina D é necessária para a saúde óssea. Sua deficiência não foi comprovada como fator de risco para infecção grave por SARS-CoV-2 em crianças[10]. O papel da vitamina D no tratamento e prevenção da COVID-19 é incerto e doses que excedem a ingestão de nível superior não são recomendadas[10].

Anticoagulação

Indivíduos com a COVID-19 podem ter várias anormalidades de coagulação, na direção de um estado hipercoagulável subjacente[4,11]. A hipercoagulabilidade parece ter um impacto adverso no prognóstico, mas não há estudos de alta qualidade para apoiar intervenções que vão além das indicações padrão e as terapias antitrombóticas apresentam riscos de aumento de sangramento[6,11]. Dessa forma, hoje indica-se a profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso para todos os pacientes hospitalizados com a COVID-19, particularmente aqueles que estão gravemente enfermos, a menos que haja contraindicação à anticoagulação, consistente com as recomendações de várias sociedades especializadas[6,11].

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)

Há muito interesse no papel dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 se liga ao receptor ECA2 para a entrada celular[5]. O mecanismo de ação dessas drogas inclui a redução da tempestade de citocinas pela não adsorção viral da célula[5]. Teoricamente, o vírus pode ser bloqueado por BRAs. Sendo assim, foi proposto que esta medicação teria potenciais efeitos protetores com base em seu mecanismo de ação, mas não há evidências de ensaios para apoiar essa hipótese. Desta forma, não se usa inibidores da ECA ou BRAs como potencial tratamento para COVID-19[5].

Interferon beta

O interesse no interferon beta para SARS-CoV-2 foi estimulado por evidências sugerindo atividade *in vitro* contra o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e bons resultados em um modelo animal de infecção por MERS-CoV[12]. Porém mais estudos são necessários para esclarecer o papel do interferon beta na terapia com a COVID-19. Ainda não se recomenda seu uso rotineiro[5].

Plasma convalescente

Dados de ensaios sobre o uso de plasma convalescente estão surgindo. É possível que este recurso forneça benefício clínico quando administrado no início da doença com melhora do estado clínico, do escore SOFA, da proporção de PaO_2/FiO_2 e redução da carga viral[5]. No entanto isso permanece incerto e são necessários ensaios clínicos, incluindo um grande grupo de pessoas, a fim de avaliar a eficácia potencial desse modo de tratamento[5].

Corticoesteroide

O Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a OMS orientam que os glicocorticoides não devem ser administrados rotineiramente em pacientes com a COVID-19, a menos que haja uma indicação baseada em evidências separada (por exemplo, asma ou exacerbação obstrutiva crônica da doença pulmonar, choque séptico refratário e insuficiência adrenal)[5,7]. Em junho de 2020, houve a divulgação dos resultados preliminares do estudo inglês *R*ecovery, um ensaio clínico randomizado para testar tratamentos potenciais para COVID-19, incluindo doses baixas de dexametasona[13]. Nesse estudo, em adultos, a dexametasona reduziu as mortes em um terço nos pacientes ventilados e em um quinto

em outros pacientes recebendo apenas oxigênio. Não foi demonstrado benefício nos pacientes que não precisaram de suporte respiratório. Ainda não há dados na população pediátrica[13].

CONCLUSÃO

Concluiu-se que, embora algumas drogas promissoras tenham ação *in vitro,* até o presente, nenhuma mostrou-se comprovadamente eficaz e segura contra o novo coronavírus em seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. Deville JG, Song E, Ouellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations in children. UpToDate [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H2702348801
2. Anesi GL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): critical care and airway management issues. UpToDate [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues?search=corticoster%C3%B3ides%20covid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4152848011
3. Kim AY, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adults. UpToDate [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?sectionName=Hydroxychloroquine%2Fchloroquine&search=covid%2019&topicRef=12748-8&anchor=H303058263&source=see_link#H303058263
4. Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): multisystem inflammatory syndrome in children. UpToDate [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children?search=covid%2019%20hipercoagulabilidade&source=search_result&selectedTitle=3~17&usage_type=default&display_rank=3
5. Joseph T. International pulmonologist's consensus on COVID-19. 2nd ed. Kerala, India: Amrita Institute of Medical Sciences; 2020.
6. Rodrigues R, Timóteo M, Sousa V, Luder A. Vacina de Oxford contra Covid-19 começa a ser testada em profissionais de saúde de SP. G1 Globo [Internet]. 2020 Jun; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/06/22/vacina-de-oxford-contra-covid-19-comeca-a-ser-testada-em-profissionais-de-saude-de-sp.ghtml
7. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19 [Internet]. São Paulo (SP): AMIB/SBI/SBPT; 2020 Mai; [acesso em 2020 Jun 24]. Disponível em: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/05/Diretrizes-para-o-Tratamento-Farmacologico-da-COVID-v18mai2020.pdf
8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Retracted: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet [Internet]. 2020 Mai 22; [Epub ahead of print]; [acesso em 2020 Jun 24]. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext
9. World Health Organization (WHO). Hydroxychloroquine arm of Solidarity trial stops [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Jun; [acesso em 2020 Jun 24]. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen
10. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Vitamina D e COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020; [acesso em 2020 Jun 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22450b-NA_-_Vitamina_D_e_COVID-19.pdf
11. Cuker A, Peyvvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): hypercoagulability. UpToDate [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jun 20]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?search=covid%2019%20hipercoagulabilidade&source=search_result&selectedTitle=7~17&usage_type=default&display_rank=7
12. Banerjee A, Falzarano D, Rapin N, Lew J, Misra V. Interferon regulatory factor 3-mediated signaling limits middle-east respiratory syndrome (MERS) coronavirus propagation in cells from an insectivorous bat. Viruses. 2019 Fev;11(2):152.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Comunicado aos Pediatras! Uso de dexametasona no tratamento da COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020 Jun; [acesso em 2020 Jun 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/comunicado-aos-pediatras-uso-de-dexametasona-no-tratamento-da-covid-19/