

Terapêuticas da COVID-19

Leonardo Casimiro Pais Pires

Terapêuticas da COVID-19

Universidade Fernando Pessoa

Porto

Setembro, 2021

Terapêuticas da COVID-19

Terapêuticas da COVID-19

Leonardo Casimiro Pais Pires

Terapêuticas da COVID-19

Universidade Fernando Pessoa

Porto

Setembro, 2021

Terapêuticas da COVID-19

Terapêuticas da COVID-19

Leonardo Casimiro Pais Pires

Terapêuticas da COVID-19

A handwritten signature in blue ink that reads "Leonardo Pires". The signature is written in a cursive style and is centered within a light gray rectangular background.

Leonardo Casimiro Pais Pires (assinatura)

Orientador:

Professor Doutor Pedro Barata

Trabalho de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

SARS-CoV-2 é um novo coronavírus geneticamente semelhante ao SARS-CoV-1 mas com diferenças estruturais que promovem uma maior taxa de transmissão. Foi detetado em Wuhan, China, , sendo declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma pandemia. A síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, manifesta-se por sintomas como tosse, febre, dificuldade respiratórias, fadiga ou cefaleias. Esta síndrome pode evoluir para doença grave Covid-19 que incide principalmente a nível do trato respiratório podendo desenvolver pneumonia ou dispneia.

Para o controlo da pandemia, as estratégias utilizadas são medidas de segurança como o distanciamento social, lavagem frequente das mãos e uso de equipamento de proteção. Relativamente a tratamentos eficazes da COVID-19, ainda não há uma terapêutica específica desenvolvida, ao que se recorre às terapêuticas primárias de alívio e controlo de sintomas ligeiros, já em casos mais severos o uso de alguns medicamentos mostrou se eficaz.

A pressão da necessidade de uma vacina que cumpra os requisitos de segurança é cada vez maior devido às consequências económicas e de saúde global que a pandemia está a causar. A união da comunidade científica foi fulcral para o desenvolvimento da vacina em tempo recorde. De salientar que apesar da rapidez que esta foi desenvolvida, cumpre minuciosamente todos os requisitos solicitados.

Nesta revisão bibliográfica analisou-se vários ensaios clínicos, tanto de terapêutica medicamentosa para doentes hospitalizados como para o desenvolvimento da vacina, onde se obtiveram resultados bastante satisfatórios a nível de eficácia e segurança onde se destacou o excelente trabalho por parte das entidades reguladoras e comunidade científica.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Terapêutica

Abstract

SARS-CoV-2 is a new coronavirus genetically similar to SARS-CoV-1 but with structural differences that promote a higher transmission rate. It was detected in Wuhan, China, and declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). Severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, presents with symptoms such as cough, fever, difficulty breathing, fatigue or headache. This syndrome can evolve into a severe Covid-19 disease that mainly affects the respiratory tract and may develop pneumonia or dyspnea.

To control the pandemic, the strategies used are security measures such as social distancing, frequent hand washing and the use of protective equipment. With regard to effective treatments for COVID-19, there is still no specific therapy developed, using primary therapies to relieve and control mild symptoms. In more severe cases, the use of some medications has proven to be effective.

The pressure of the need for a vaccine that meets safety requirements is increasing due to the economic and global health consequences that the pandemic is having. The union of the scientific community was essential for the development of the vaccine in record time. It should be noted that despite the speed that this was developed, it meticulously fulfills all the requested requirements.

In this literature review, several clinical trials were analyzed, both for drug therapy for hospitalized patients and for the development of the vaccine, where very satisfactory results were obtained in terms of efficacy and safety, highlighting the excellent work by the regulatory authorities and the scientific community. .

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Therapy

Agradecimentos

Esta caminhada iniciada em 2015, ano em que ingressei no meu primeiro ano do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas na Universidade Fernando Pessoa, apresentou as suas dificuldades, os seus desafios, que foram aceites e encarados de olhos postos no objetivo final, que consegui alcançar com trabalho e dedicação. Não estive sozinho neste percurso, pelo que quero agradecer a algumas pessoas que estiveram sempre ao meu lado.

Quero agradecer aos meus pais, que incondicionalmente me apoiaram, e de tudo fizeram para que nada me faltasse e me sentisse bem e, principalmente, realizado. Não há palavras suficientes para agradecer a vossa presença, o vosso incentivo para o meu crescimento tanto pessoal como profissional. Sou quem sou graças a Vocês, portanto, um muito Obrigado nunca será grande o suficiente.

À minha irmã, que sempre esteve ao meu lado nesta caminhada desde início, um grande obrigado. Para além de irmã, minha amiga que sempre esteve presente tanto nos momentos mais difíceis como nos momentos de vitória, incondicionalmente. Muito obrigado por todo o apoio.

À minha avó, sempre preocupada, que sempre me apoiou e se mostrou disponível para tudo. Pelo apoio e pela presença, muito Obrigado.

À minha namorada, Ana Lemos que sempre me apoiou e motivou durante este percurso e que sempre se mostrou disponível em tudo. Nos bons e maus momentos, pela presença e apoio. Foi sem dúvida um contributo muito importante para esta caminhada. Muito obrigado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Barata, por toda a disponibilidade e atenção que dispensou, e pela ajuda sempre que necessário. Tanto pela forma excecional de lecionar as cadeiras como pela disponibilidade para comigo, muito obrigado. Não podia estar mais grato por todo o apoio e orientação prestada. Obrigado por toda a ajuda e motivação.

À minha madrinha, Sofia Beleza, agradecer pelo apoio incansável, pelos conselhos sábios, pela amizade que tanto me orgulho de ter. Agradecer pela motivação, pela ajuda, e por todas as vezes que acreditou e apostou em mim.

Ao meu grupo de amigos que sempre estiveram comigo, Miguel Ferreira (Bej) , Ricardo Esteves, Gonçalo Rocha, Duarte Pereira, Pedro Fraga e Rúben Amorim, muito obrigado. Sem vocês não teria sido tão divertido nem teria o mesmo gosto alcançar os objetivos. Há amizades que são para a vida, e estas são exemplos disso. Obrigado mais uma vez.\

À equipa que estive ao meu lado durante a presidência da Associação de Estudantes da Universidade Fernando Pessoa, obrigado pelo fôlego interminável e pelo trabalho que alcançámos.

Por último, não menos importante, quero agradecer à Universidade Fernando Pessoa, a esta nobre casa que tão bem me acolheu. A todos os docentes, a todos os colaboradores, que sempre se mostraram disponíveis para tudo no decorrer deste percurso.

O meu sucesso e o meu crescimento pessoal e profissional tiveram, em parte, a influência de cada um de vós, Muito obrigado.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de tabelas	vi
Abreviaturas	vii
I. Introdução	1
II. Enquadramento Clínico	3
2.1. Etiologia e Epidemiologia	3
2.2. Transmissão	4
2.3. Sintomas	5
2.4. Desenvolvimento da doença	6
2.5. Fatores de risco	7
2.6. Diagnóstico	8
III. Terapêutica.....	9
3.1. Terapêutica com agentes antivirais	10
3.2. Terapêutica com corticosteroides	11

3.3. Terapêutica com anticorpos	12
3.4. Vacinas autorizadas para a COVID-19	13
3.5. Farmacovigilância.....	15
IV. Conclusão	17
V. Referências bibliográficas.....	18

Índice de tabelas

Tabela 1: Frequência dos sintomas na COVID-19	6
---	---

Abreviaturas

ACE2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

BAL: Lavagem Bronco-alveolar

BRA: Bloqueador do Recetor da Angiotensina

EMA: Agência Europeia do Medicamento

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MERS: Síndrome Respiratório do Médio Oriente

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação em cadeia polimerase

RNA: Ácido Ribonucleico

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SARS: Síndrome Respiratório Agudo Grave

UE: União Europeia

I. Introdução

O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus, família esta de vírus de RNA de cadeia simples que podem infectar tanto animais como humanos, podendo desenvolver patologias respiratórias, hepáticas, neurológicas e gastrointestinais (D. Wu et al. 2020).

Esta família de coronavírus, para além do surto atual da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), já foi responsável por mais dois surtos: síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002 e pela síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV) em 2012 (Dhama et al., 2020).

O primeiro caso identificado desta doença foi na província de Hubei, cidade de Wuhan, China a 12 de dezembro de 2019. Apesar da origem do vírus ainda ser desconhecida, associaram-se os primeiros casos a um mercado local onde se vendiam animais selvagens que por sua vez estariam infetados, infetando as pessoas que visitaram o local (Dhama et al., 2020).

O vírus demonstrou ter uma elevada taxa de transmissão quando pessoas que não frequentaram o mercado apresentaram os mesmos sintomas que as que tinham visitado o local. Apesar da China, na fase inicial, ter sido o epicentro da COVID-19, com um número de casos e mortes associadas ao vírus bastante considerável, rapidamente se propagou pelo mundo inteiro. (Dhama et al., 2020).

A propagação rápida e descontrolada do novo coronavírus levou à suspensão de atividades a nível mundial, criando um impacto fortemente negativo na economia global (Dhama et al., 2020).

Foi a 30 de janeiro que a Organização Mundial de Saúde (OMS) considerou que se tratava de um caso de emergência de saúde pública, e não muito mais tarde, dia 11 de março declarou pandemia (Li et al., 2020).

Este vírus transmite-se muito facilmente de forma direta de pessoa para pessoa através de espirros, tosse, fala ou mesmo contacto direto com a pessoa infetada ou de forma indireta

por contacto de superfícies ou objetos contaminados. À semelhança dos outros coronavírus, a principal via de transmissão é por gotículas respiratórias infetadas. Estão em análise outras vias de transmissão mas sem evidências científicas comprovadas (D. Wu et al.,2020).

O SARS-CoV-2 é mais transmissível que os restantes membros da família coronavírus devido diferenças estruturais que lhe permitem uma ligação mais forte ao recetor ACE2 permitindo uma invasão eficaz das células hospedeiras (Cevik *et al.*, 2020).

Os sintomas provocados por esta doença são bastante heterogêneos e pouco específicos. O quadro clínico mais habitual é ligeiro, com sintomas leves como tosse, perda do paladar e olfato, fadiga, febre, cefaleias ou dores musculares ou até mesmo a ausência dos mesmos. Em situações moderadas pode manifestar se dispneia e necessidade de auxílio respiratório. Em situações graves pode levar à mortalidade do doente (D. Wu et al.).

Como em todas as doenças, há fatores de risco associados à COVID-19 como a idade, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes (J. Rashedi et al., 2020).

O diagnóstico rápido é crucial para o controlo da pandemia, pelo que foi necessário desenvolver um teste rápido para tentar contornar o tempo de espera de resultados que o teste PCR requer. Desenvolveu se o teste rápido de antígenos que permite obter resultados muito mais rápido, permitindo desta forma testar mais pessoas (D. Jacofsky et al., 2020).

A velocidade com que este vírus se propagou mundialmente foi de tal forma elevada que se criou uma pressão e necessidade enorme de uma terapêutica. Não havendo registos nem estudos anteriores, na tentativa de acelerar o processo houve aproveitamento de medicamentos de outras terapêuticas já conhecidas (Dhama et al., 2020).

Na inexistência de uma terapêutica antiviral específica, o foco é o controlo e diminuição dos sintomas e sinais clínicos. A intervenção aplicada são estratégias de suporte básicas como suporte respiratório, suporte de função de órgãos e intervenção medicamentosa para controlo de sintomas em doentes hospitalizados (D. Wu et al.,2020).

Torna-se desta forma importante o desenvolvimento de vacinas aprovadas para a COVID-19. Toda a comunidade científica está a trabalhar em prol do mesmo objetivo, criação de uma vacina num tempo reduzido, sem que a eficácia, segurança e qualidade sejam comprometidas. As vacinas são a esperança para o término da pandemia, fazendo com que a EMA aprovasse quatro vacinas para a COVID-19. (Commission, 2020)(a):

Apesar do processo de desenvolvimento das vacinas para a COVID-19 ter sido bastante mais rápido que em condições normais, estas não comprometem a segurança e eficácia. A chave para o controlo da pandemia está na produção e no fornecimento das vacinas, pelo que a União Europeia adotou estratégias que possibilitam eficácia no menor tempo possível (Commission, 2020)(a).

II. Enquadramento clínico

2.1. Etiologia e Epidemiologia

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, o novo coronavírus, sendo este um vírus de RNA de cadeia simples (D. Wu *et al.*, 2020). O vírus SARS-CoV-2 pertence à ampla família de vírus de RNA de cadeia simples, coronavírus, que pode infetar tanto humanos como animais causando doenças a nível respiratório, hepático e neurológico (D. Wu *et al.*, 2020). A família dos coronavírus já foi responsável anteriormente por dois surtos, síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002 e pela síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV) em 2012, sendo também atualmente responsável pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Dhama *et al.*, 2020).

O primeiro caso identificado foi a 12 de dezembro de 2019 na província de Hubei, na cidade de Wuhan, China (Dhama *et al.*, 2020). Associou-se ao grupo principal de doentes o Huanan South China Seafood Market, um mercado local onde se vendem animais

selvagens, que estariam doentes, e que por sua vez infetaram as pessoas que frequentaram a superfície comercial (Dhama *et al.*, 2020).

O epicentro da COVID-19, na fase inicial do surto, foi a China que apresentou um número elevado de pessoas infetadas e consequentemente um número considerável de mortes relacionadas à COVID-19 (Dhama *et al.*, 2020).

O vírus propagou-se de forma rápida pelo mundo inteiro levando a que a Organização Mundial de Saúde (OMS) considerasse que se tratava de um caso de emergência de saúde pública de interesse internacional a 30 de janeiro de 2020, e não muito mais tarde, a 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia (Li *et al.*, 2020).

A pandemia, para além do impacto a nível da saúde mundial, teve um impacto severo na economia global, suspendendo maior parte das atividades, refletindo-se assim na economia a nível mundial de forma negativa (Dhama *et al.*, 2020).

2.2 Transmissão

À semelhança de outros coronavírus, o mecanismo de transmissão primário do SARS-CoV-2 é por gotículas respiratórias que estão infetadas com o vírus (Cevik M. *et al.* 2020).

A principal via de transmissão é a transmissão direta por gotículas respiratórias libertadas em espirros, tosse, fala, porém, a transmissão indireta por contacto de superfícies contaminadas ou por gotículas aéreas também é de ter em atenção, atendendo que desempenha um papel ativo na propagação do vírus (D. Wu *et al.*, 2020).

Uma pessoa infetada pode transmitir o vírus durante o desenvolvimento de sintomas ou até mesmo antes, mas nem sempre, pois existe um período de incubação do vírus. Desde que um indivíduo é infetado, até à manifestação de sintomas ainda não há evidências científicas do período em que pode haver contágio (Revzin *et al.*, 2020).

O vírus foi detetado em fezes de pacientes em estudo, em Wuhan, sugerindo a que o mesmo se poderia replicar no trato digestivo podendo haver a possibilidade de transmissão por via fecaloral (Holshue et al., 2020). No entanto, não é certo que a ingestão de alimentos infetados possa levar à infeção e conseqüente transmissão. A transmissão do vírus pelas fezes através da formação de aerossóis de gotículas também continua em estudo, dado que a OMS considera que não haja estudos conclusivos relativamente a este mecanismo de transmissão (OMS, 2020)

O SARS-CoV-2 é mais infeccioso e transmissível que o SARS-CoV-1 devido a diferenças estruturais nas proteínas de superfície que lhe permite uma ligação mais forte ao recetor ACE2 (Enzima conversora da angiotensina 2) e uma maior eficácia na invasão das células hospedeiras (Cevik *et al.*, 2020).

2.3 Sintomas

Os sintomas da doença COVID-19 são heterogêneos, pois pode haver casos em que não haja manifestação de sintomas (assintomáticos), poderá haver manifestação de sintomas ligeiros, e nos casos mais graves pneumonia grave ou até morte (D. Wu et al., 2019)

A infeção pelo SARS-CoV-2 pode afetar diferentes sistemas do nosso organismo, nomeadamente o sistema respiratório que se pode manifestar por tosse, dispneia ou dor de garganta (C. Fernández-de-las-Peñas et al.2021).

O sistema gastrointestinal apresenta sintomas como diarreia e vômitos Já o sistema musculoesquelético pode apresentar mialgias e o sistema neurológico que pode apresentar dores de cabeça (C. Fernández-de-las-Peñas et al.2021).

Os sintomas mais comuns são tosse seca, febre, mialgia, fadiga, perda do paladar e do olfato. Os sintomas menos comuns passam pela congestão nasal, vômitos, diarreia, tonturas e descoloração da pele dos dedos das mãos ou dos pés. Nos casos mais graves

são síndrome respiratória aguda grave, perda da fala, perda das capacidades motoras e pneumonia grave (D. wu et al.).

Tabela 1: Frequência dos sintomas na COVID-19, adaptado de AMJ, (2020)

Sintomas	Percentagem de pacientes com sintoma
Febre	85%
Tosse	50-80%
Fadiga	69,6%
Vômitos, diarreia	10%

2.4. Desenvolvimento da doença

O SARS-CoV-2, após entrar nas células epiteliais alveolares replica-se de forma rápida desencadeando uma resposta imunológica forte resultando em elevadas quantidades de citocinas e danos no tecido pulmonar (Li et al., 2020).

Estas quantidades anormalmente elevadas de citocinas são conhecidas por hiperCitocinemia, que é um conjunto de alterações caracterizadas pela produção anormal e descontrolada das citocinas pós inflamação sendo causas principais para a falência dos órgãos (Li et al., 2020).

A replicação rápida e a entrada do SARS-CoV-2 nas células pulmonares provocam os sintomas pouco específicos anteriormente indicados, como febre, dor de cabeça, mialgia e dificuldades respiratórias (Cevik *et al.*, 2020).

A presença dos recetores ACE 2 em vários tecidos explica os vários locais de infeção e alguns sintomas que os pacientes apresentam. Pegando no exemplo dos vasos sanguíneos, do intestino e das células endoteliais dos rins, neles podemos encontrar o recetor ACE 2, explicando assim as complicações e sintomas cardiovasculares e gastrointestinais, respetivamente (Cevik *et al.*, 2020).

2.5. Fatores de risco

Tal como em todas as doenças há fatores de risco associados que aumentam o risco de infecção ou de desenvolvimento de doença, tais como:

Idade

O vírus pode infectar pessoas de todas as idades, porém é de salientar que com o avançar da idade, é mais comum a infecção pelo mesmo. Em jovens, os poucos casos que há, são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, não podendo dizer-se o mesmo das pessoas de meia-idade.

A função pulmonar é afetada negativamente com o envelhecimento, levando a que o sistema imunológico não seja ativado atempadamente, podendo o vírus replicar-se durante mais tempo (J. Rashedi et al., 2020).

Doenças cardiovasculares

Os pacientes com doenças cardiovasculares são mais sensíveis à COVID-19 devido à presença dos recetores ACE 2 presentes nos vasos sanguíneos. A presença do SARS-CoV-2 nas células cardiovasculares pode danificar as mesmas levando a que a inflamação agrave a doença (J. Rashedi et al., 2020).

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é fortemente condicionada pela dieta e estilo de vida, mas com o avançar da idade esta também aumenta. Num paciente hipertenso cuja medicação seja à base de bloqueadores do recetor da angiotensina (BRA), tal como o losartan, vai ter

associado um aumento relativo dos recetores ACE 2. A hipertensão arterial afeta o fornecimento de oxigénio por prejudicar a função pulmonar (J. Rashedi et al., 2020).

Diabetes

A diabetes é uma doença metabólica que debilita o sistema imunitário. Devido aos elevados níveis de glicose no sangue, a imunidade inata é afetada de forma negativa. Com o Stress oxidativo criado na hiperglicemia a danificar os tecidos adicionando ainda a inflamação pulmonar, são fatores que criam condições favoráveis à COVID-19 (J. Rashedi et al., 2020).

Outros fatores de risco

Para além dos fatores supramencionados, existem mais como imunodeficiência, desnutrição, doença renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, artrite reumatoide, e doenças autoimunes como a esclerose múltipla (J. Rashedi et al., 2020).

2.6. Diagnóstico

Para o controlo de surto, tanto na comunidade como nos hospitais, o diagnóstico rápido de casos infetados por SARS-CoV-2 é crucial. A técnica PCR é a técnica de eleição para o diagnóstico sendo a mais eficaz para a confirmação da presença do vírus. Esta técnica revela os seus resultados entre 24 a 48 horas após a realização do teste, tornando o diagnóstico bastante moroso. O tempo de obtenção de resultados não é a única desvantagem deste procedimento, pois envolve equipamentos dispendiosos e técnicos operadores com as devidas competências e qualificações para a realização da colheita da amostra nasofaríngea (Dhama et al., 2020).

Na tentativa de reduzir as desvantagens desta técnica, desenvolveu-se um teste mais rápido e mais fácil de operar, o teste rápido de antígenos. O desenvolvimento deste teste,

não só vai permitir uma testagem mais rápida, como vai alargar o público alvo, pois permite que se testem pacientes não só com sintomas mais comuns da infeção como tosse, febre, perda de olfato e paladar como também vai permitir que se testem pacientes com outros sintomas que possam ser associados à COVID-19 (Yamayoshi, S. *et al.*, 2020).

Com o teste rápido de antígenos obtém-se resultados entre os 15-30 minutos, reduzindo substancialmente o tempo de espera relativamente ao teste PCR. Quando detetados antígenos nos tratos nasal, respiratórios e oral, há certeza de que o paciente está infetado e que pode estar a ser agente de transmissão do vírus. Como os anticorpos demoram entre 6 a 7 dias a ser detetados pelo teste de anticorpos, este teste rápido de antígenos antecipa o diagnóstico promovendo assim uma testagem mais rápida e eficaz em prol do controlo dos casos de pacientes infetados (D. Jacofsky *et al.*, 2020).

Apesar dos testes rápidos contornarem grande parte das desvantagens relativamente ao PCR, há limitações que tem de se ter em conta. Dependendo da gravidade dos sintomas, da resposta imune por parte do paciente e da duração da doença, o vírus torna-se geralmente indetetável entre 21 a 35 dias após início de sintomas ou de 3 a 5 dias a partir do momento que o paciente está assintomático. Posto isto, nos momentos finais da doença a carga viral não é suficiente para deteção do vírus, levando a que haja casos falsos negativos (D. Jacofsky *et al.*, 2020).

III. Terapêuticas

A velocidade com que o vírus se espalhou a nível mundial levou a que não houvesse estudos nem registos relativamente à intervenção terapêutica ou potenciais vacinas, o que criou uma pressão e uma necessidade imediata de desenvolvimento de ambas. Na tentativa de acelerar o processo de estudo relativamente à intervenção terapêutica, fazem-se estudos com base nos surtos de coronavírus que houve no passado como SARS-CoV e MERS-CoV, acima mencionados (Dhama *et al.*, 2020).

Na inexistência de um tratamento antiviral específico, o objetivo principal foca-se na diminuição dos sintomas e sinais clínicos. As estratégias gerais que se tem vindo a aplicar são repouso, tratamento de suporte como suporte respiratório, suporte de função de órgão, purificação de sangue e lavagem broncoalveolar (BAL). (D. Wu et al., 2020).

Em casos mais graves, para além destas terapêuticas, há a necessidade de administração de fármacos. Com o intuito de acelerar o processo, alguns medicamentos usados para a COVID-19 são provenientes de terapêuticas de outras doenças:

3.1. Terapêutica com agentes antivirais

Remdesivir

Este medicamento é um antiviral para administração intravenosa desenvolvido para a terapêutica do ébola. Apresenta uma atividade eficaz de largo espectro contra muitos vírus de RNA. O remdesivir demonstrou-se eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 reduzindo a carga viral pulmonar e melhorando a função pulmonar (P. Zhai., 2020).

Este agente antiviral recebeu a aprovação total em alguns países. Foi o primeiro medicamento a ser recomendado para tratamento da COVID-19. Apesar das melhorias em pacientes em estado grave, a mesma melhoria não se notou em pacientes com doença moderada ou leve, não diminuindo o tempo de recuperação. No entanto, a alta taxa de mortalidade continua apesar da administração do medicamento, o que leva a que seja necessária uma combinação medicamentosa, pois administração de apenas o antiviral pode não ser suficiente para alguns pacientes (Allam, M. et al., 2020).

Lopinavir-ritonavir

Esta combinação medicamentosa é usada no tratamento do HIV. A atividade *in vitro* desta combinação contra a SARS e MERS levou a que se associasse a uma redução de mortalidade e redução do tempo de recuperação da doença, pois poderia inibir a síntese

proteica do vírus. Porém, este tratamento antirretroviral não se mostrou tão eficaz em doentes com COVID-19, não apresentando nenhuma alteração significativa relativamente aos sintomas e ao tempo de recuperação dos pacientes (S. Felsenstein, et al. 2020)

Cloroquina e hidroxiclороquina

A Cloroquina e a hidroxiclороquina são medicamentos autorizados em vários países da União Europeia para tratamento de doenças autoimunes como lúpus, artrite reumatoide e malária. Estes medicamentos são objetos de estudo na investigação do seu efeito antiviral no tratamento da COVID-19. Ambos os medicamentos podem causar efeitos colaterais graves, principalmente quando administrados em doses altas ou quando associados a outros medicamentos (EMA, 2020a). Havendo vários ensaios clínicos em curso a avaliar a eficácia de ambos os medicamentos, é necessário estudar as possíveis variáveis desta eficácia como a idade do paciente, a fase da doença e a apresentação clínica (P. Zhai., 2020). Posto isto, os ensaios clínicos ainda não revelaram dados significativos que comprovem a segurança e eficácia destes dois medicamentos para o tratamento da COVID-19, levando a que apenas sejam usados para o tratamentos das doenças autorizados ou em protocolos de emergência em pacientes em estado grave para o tratamento da COVID-19 (EMA, 2020)(a).

3.2 Terapêutica com corticosteroides

Dexametasona

Este medicamento é um corticosteroide cuja administração pode ser por via injetável ou via oral direcionado para o tratamento de inflamações e redução de resposta imunológica do organismo no tratamento de reações alérgicas e doenças auto-imunes (EMA, 2020)(b).

A dexametasona foi considerada um potencial tratamento para a doença do novo coronavírus devido à sua capacidade de redução de inflamação, o que é um fator importante para o avanço da doença (EMA, 2020)(b).

Os estudos indicam que a dexametasona pode ser considerado um tratamento em doentes hospitalizados com COVID-19 que necessitem de oxigenoterapia, pois em utentes que não necessitam de oxigénio suplementar não houve dados que sustentassem uma melhoria dos mesmos (EMA, 2020)(b).

3.3 Terapêutica com anticorpos

Anticorpos monoclonais

Um anticorpo monoclonal é uma proteína projetada para identificar e se ligar a um antígeno específico (EMA, 2021).

Os anticorpos monoclonais em estudo para o tratamento de pacientes com COVID-19 são as combinações de imdevimabe com casirivimabe, bamlanivimabe com etesevimabe, e a monoterapia de bamlanivimabe. Este tipo de terapia, contrariamente à terapia com corticosteroides, não é indicado para doentes que necessitem de oxigénio suplementar ou ventilação mecânica, apenas é indicado a utentes que estejam em risco de passar para doença grave. Os dados iniciais destes ensaios clínicos levam a que estas combinações apontem para uma diminuição de hospitalizações e consultas médicas associadas a esta doença, e a uma redução da carga viral (EMA, 2021).

O uso do bamlanivimabe isoladamente tem por base um estudo que indica que este anticorpo administrado sozinho pode reduzir a carga viral e pode trazer benefícios clínicos (EMA, 2021).

Estes quatro anticorpos foram concebidos para se ligar à proteína de superfície do SARS-CoV-2, a proteína Spike. Aquando da ligação à proteína em dois locais diferentes,

impossibilita ao vírus a entrada nas células do organismo, e o uso das combinações pode ser mais eficaz que o uso dos anticorpos isoladamente (EMA, 2021).

3.4 Vacinas autorizadas para a COVID-19

As vacinas são a esperança de controlo e fim da pandemia, daí a União Europeia ter adotado uma estratégia que garante fornecimento e facilita a distribuição das mesmas. O objetivo foca-se em garantir eficácia, qualidade e segurança das vacinas o mais rápido possível. As quatro vacinas que foram consideradas eficazes e seguras contra a COVID-19 e que foram aprovadas pela EMA (Commission, 2020)(a):

BioNTech-Pfizer

A Comissão Europeia concedeu a Autorização de Introdução no Mercado desta vacina a 21 de dezembro de 2020, sendo assim a primeira vacina para a COVID-19 a ser autorizada na União Europeia. O ensaio clínico envolveu aproximadamente 44 mil pessoas, em que foi obtida uma eficácia de 95%. Esta vacina é administrada em duas doses, com 21 dias de intervalo entre elas (Commission, 2020)(a).

Tal como a vacina *Moderna*, a *BioNTech-Pfizer* é uma vacina de mRNA. Esta vacina prepara o organismo para um possível contacto com o vírus, pois aquando da administração da vacina, algumas células vão seguir as instruções do mRNA produzindo a proteína Spike (proteína de superfície do vírus), temporariamente. Esta proteína irá ser reconhecida como estranha pelo sistema imunitário e o mesmo vai produzir anticorpos e proceder à ativação das células T. Caso se contacte com o vírus após vacinação, o sistema imunológico irá reconhecer o vírus e estará apto para proteger o organismo através de defesas naturais (Commission, 2020)(b).

Moderna

Foi a 6 de janeiro de 2021 que a Comissão Europeia Autorizou a introdução condicional da vacina no mercado, sendo a segunda vacina a ser autorizada na União Europeia. Os ensaios clínicos envolveram mais de 14 mil pessoas, em que os dados apontaram para 94.1% de eficácia. Para ser eficaz, é necessária a administração de duas doses com um intervalo de 28 dias (Commission, 2020)(a).

Trata-se de uma vacina de RNA mensageiro (mRNA), tal como a BioNTech-Pfizer. Esta vacina prepara o organismo para um possível contacto com o vírus, pois aquando da administração da vacina, algumas células vão seguir as instruções do mRNA produzindo a proteína Spike (proteína de superfície do vírus), temporariamente. Esta proteína irá ser reconhecida como estranha pelo sistema imunitário e o mesmo vai produzir anticorpos e proceder à ativação das células T. Caso se contacte com o vírus após vacinação, o sistema imunológico irá reconhecer o vírus e estará apto para proteger o organismo através de defesas naturais (Commission, 2020)(b).

AstraZeneca

Esta vacina foi desenvolvida para prevenir a COVID-19 em pessoas a partir dos 18 anos de idade. Foi dia 29 de janeiro de 2021 que foi autorizado o uso desta vacina na União Europeia após ensaios clínicos que envolveu aproximadamente 24 mil pessoas, em que se provou uma eficácia desta vacina de 60%. Esta vacina é administrada em duas doses, em que o intervalo entre elas deverá ser de 4 a 12 semanas (Commission, 2020)(a).

Trata-se de uma vacina composta não pelo novo coronavírus, mas por um adenovírus. Este adenovírus foi previamente modificado de forma a conter nele o gene responsável pela produção da proteína de superfície do SARS-CoV-2, Spike. Após administração da vacina, irá ser transmitido às células do organismo o gene modificado. Este gene fará com que as células produzam a proteína Spike, que posteriormente o sistema imunológico vai identificar como uma estrutura estranha e vai de imediato produzir anticorpos e proceder à ativação das células T. Desta forma, quando uma pessoa vacinada tiver contacto com o SARS-CoV-2, o sistema imunológico já se encontra apto e preparado para defender o

organismo do vírus. A administração desta vacina não provoca COVID-19, pois o vírus presente na mesma é adenovírus modificado que não se reproduz nem provoca doenças (Commission, 2021).

Johnson & Johnson

Foi a quarta vacina a receber a Autorização de Introdução no Mercado, podendo assim ser administrada na União Europeia. Esta vacina foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento dia 11 de março de 2021 após ensaios clínicos que envolveram cerca de 40 mil pessoas que indicaram uma eficácia de 67%. Esta vacina é administrada em dose única (Commission, 2020)(a).

Trata-se de uma vacina composta não pelo novo coronavírus, mas por um adenovírus. Este adenovírus foi previamente modificado de forma a conter nele o gene responsável pela produção da proteína de superfície do SARS-CoV-2, Spike. Após administração da vacina, irá ser transmitido às células do organismo o gene modificado. Este gene fará com que as células produzam a proteína Spike, que posteriormente o sistema imunológico vai identificar como uma estrutura estranha e vai de imediato produzir anticorpos e proceder à ativação das células T. Desta forma, quando uma pessoa vacinada tiver contacto com o SARS-CoV-2, o sistema imunológico já se encontra apto e preparado para defender o organismo do vírus. A administração desta vacina não provoca COVID-19, pois o vírus presente na mesma é adenovírus modificado que não se reproduz nem provoca doenças (Commission, 2021).

3.5 Farmacovigilância

Farmacovigilância é considerada a ciência e atividades associadas à avaliação, compreensão, deteção e prevenção de reações adversas ou de qualquer outro problema relacionado com a segurança dos medicamentos (EMA, 2015).

Antes de ser concedida a autorização do uso de um medicamento, esta autorização está dependente dos resultados e evidências dos ensaios clínicos em que os pacientes são cuidadosamente selecionados e são acompanhados e observados em condições controladas por um tempo definido (EMA, 2015).

Todos os medicamentos podem desenvolver efeitos adversos, pelo que as vacinas para a COVID-19 não são exceção. Durante a avaliação de eficácia e segurança de uma vacina, o ponto fulcral de decisão se a vacina é segura ou não, é comparando os eventuais e possíveis efeitos adversos que a vacina poderá desencadear e os sintomas da doença que a vacina pretende prevenir. A vacina é considerada segura quando se conclui que os efeitos adversos da vacina não são mais nocivos que os sintomas da doença (INFARMED, 2020).

Apesar do surgimento de efeitos adversos indesejáveis como febre, dores musculares, vermelhidão na zona de injeção, ou até mesmo efeitos mais graves, é recomendável a vacinação para a COVID-19, uma vez que reduz o risco de contrair a doença, e diminui substancialmente o risco de transmissão. Os aparecimentos dos sintomas leves supramencionados são expectáveis em qualquer tipo de vacinação, pelo que não é motivo de alarme. O mesmo não se aplica aos sintomas graves como erupções na pele ou dificuldades respiratórias, pois poderão ser reações alérgicas que requerem um contacto imediato com um médico para avaliação e notificação de reação adversa da vacina (INFARMED, 2020).

O desenvolvimento das vacinas foi mais rápido que o normal, porém a documentação disponível dos ensaios clínicos foi sujeita à mesma revisão de contexto normal. Não se pode garantir que não haja aparecimento de efeitos indesejados inesperados, o que torna importante uma monitorização e acompanhamento após a vacinação. Através da monitorização de outras vacinas, sabe-se que os efeitos indesejáveis ocorrem nas primeiras seis semanas após vacinação e que são raros os casos em que aparecem depois desse período, mas as autoridades reguladoras de medicamentos mantêm um acompanhamento e monitorização das vacinas após autorização de uso, para poder responder de forma rápida e eficaz caso haja o aparecimento de um risco associado

umentado a alguma vacina que não se manifestou nos ensaios clínicos (INFARMED, 2020).

IV. Conclusão

A pandemia em que vivemos já vitimizou mortalmente a nível mundial mais de 3 milhões de pessoas. Toda a comunidade científica, desde os primeiros casos de SARS-CoV-2 que surgiram, tem reunido todos os esforços em prol da descoberta e do desenvolvimento de uma abordagem terapêutica para a COVID-19 a curto prazo. Apesar da tentativa do uso de medicamentos já conhecidos em outras terapêuticas, algumas dessas tentativas foram sem sucesso, porque todo o medicamento deve assegurar segurança, qualidade e eficácia e vários medicamentos não respeitaram esses requisitos. No entanto houve medicamentos que se mostraram eficazes na melhoria de alguns doentes hospitalizados, diminuindo assim o risco de morte e reduzindo o tempo de recuperação da doença.

Os estudos de desenvolvimento da vacina foram dificultados por não haver registos anteriores que pudessem na descoberta da mesma. Apesar disto, o seu desenvolvimento foi extremamente rápido e não comprometeu a segurança, qualidade ou eficácia da vacina, tornando a numa enorme esperança de fim da pandemia. O processo em geral do desenvolvimento da vacina foi mais rápido que o habitual, pois havia etapas de monitorização em simultâneo com etapas de desenvolvimento. Todas as vacinas autorizadas foram analisadas de forma apertada pelas entidades reguladoras de forma a minimizar os efeitos indesejáveis.

As vacinas diminuem o risco de contração da doença COVID-19 e conseqüentemente o seu contágio, porém não invalida as medidas de segurança que se deve continuar a adotar.

As conseqüências da pandemia SARS-CoV-2 são notórias tanto a nível económico como a nível de saúde global, contudo, a capacidade de resposta que a comunidade científica demonstrou foi surpreendente. Desde os estudos para desenvolvimento de abordagem terapêutica até à capacidade e destreza que todos os profissionais de saúde tiveram a nível mundial, é de realçar a rapidez, segurança e profissionalismo com que estas equipas em conjunto conseguiram enfrentar esta pandemia. A descoberta da vacina foi um marco para a ciência quando o mundo inteiro dependia dela.

V. Referências bibliográficas

Allam, M.; Cai, S.; Ganesh, S., et al. (2020). COVID-19 Diagnostics, Tools, and Prevention. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10 (6), pp. 409.

Am J Respir Crit Care Med Vol. 201, American Thoracic Society. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease, pp19-22, 2020

César Fernández-de-las-Peñas,(2020). *European Journal of Internal Medicine*, Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. Available: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009> [Accessed 05/2021]

Cevik, M. *et al.* (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2, *British Medical Journal*, 371, article number 3862

Commission, E. (2020)(a). Coronavirus vaccines strategy [Online]. Available: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_en [Accessed 05/2021].

Commission, E. (2020)(b). European Commission authorises first safe and effective vaccine against COVID-19 [Online]. Available: https://ec.europa.eu/cyprus/news/20201221_4_en [Accessed 06/2021].

Commission, E. (2021). European Commission authorises third safe and effective vaccine against COVID-19 [Online]. Available: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_306 [Accessed 06/2021].

D. Jacofsky *et al.*(2020) / *The Journal of Arthroplasty*. Understanding Antibody Testing for COVID-19, pp.74-81

Wu, D. *et al.* (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 44-48.

Dhama, K.; Khan, S.; Tiwari, R., *et al.* (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33 (4), pp. e00028-00020

Ema, E. M. A. (2015). Pharmacovigilance: Overview [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> [Accessed 06/2021].

Ema, E. M. A. (2020)(a). COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes> [Accessed 3/2021].

Ema, E. M. A. (2021). EMA reviewing data on monoclonal antibody use for COVID- 19 [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19> [Accessed 05/2021].

Holshue M. *et al.*(2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. Available: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001191?articleTools=true> [Accessed 05/2021].

Infarmed. (2020b). Monitorização de segurança [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/monitorizacao> [Accessed 06/2021].

J. Rashedi, B. Mahdavi Poor, V. Asgharzadeh, *et al.*(2020). Le Infezioni in Medicina, n. 4,pp. 469-474

Li, H.; Liu, S.-M.; Yu, X.-H., *et al.* (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55 (5), pp. 105951-105951.

Organization, W. H. (2020b). Coronavirus disease (COVID-19) [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> [Accessed 03/2021].

P. Zhai, Y. Ding e X. Wu *et al.* (2020)/ *International Journal of Antimicrobial Agents* 55. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19, 105955

Revzin, M. V.; Raza, S.; Warshawsky, R., et al. (2020). Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 40 (6), pp. 1574-1599.

S. Felsenstein, *et al.* (2020), *Clinical Immunology COVID-19. Immunology and treatment options* (2020) 1084483

Yamayoshi, S. *et al.* (2020). *Viruses: Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19* 2020, 12, 1420