

Os aspectos patogênicos do SARS-CoV-2 e as novas perspectivas terapêuticas contra a Covid-19: uma revisão integrativa da literatura

The pathogenic aspects of SARS-CoV-2 and the new therapeutic perspectives against Covid-19: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n4-116

Recebimento dos originais: 29/06/2021

Aceitação para publicação: 29/07/2021

Sarah Godoi de Carvalho

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: sarah.godoi@sempreceub.com

Júlia Pinheiro São Pedro

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: julia.pinheiro@sempreceub.com

Danielle Braz Amarílio da Cunha

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: danielle.brazc@sempreceub.com

Yngrid Carneiro de Aguiar

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: yngrid.carneiro@sempreceub.com

Beatriz Moraes Gonçalves

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: beatriz.mg@sempreceub.com

Camila Nakamura Perissê Pereira

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: camilaprss@sempreceub.com

Pedro Henrique Bersan Menezes

Graduando em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: pedroberson@sempreceub.com

Juliana Barrozo Fernandes Borges

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: juliana.bb@sempreceub.com

Milton Rego de Paula Júnior

Doutor em Ciências Médicas, pela Universidade de Brasília - UnB
Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: milton.junior@ceub.edu.br

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em relação à COVID-19, o Brasil ocupa a terceira colocação no ranking mundial em termos de casos confirmados, e é o segundo país com o maior número absoluto de óbitos, atrás apenas dos Estados Unidos. Em todo o mundo, ocorreram mais de 3 milhões de mortes e, nesse contexto, além dos esforços voltados para a vacinação em massa, existe também uma corrida mundial por novos tratamentos. Desse modo, o presente estudo tem por objetivo reunir informações atualizadas acerca de terapias vistas como potencialmente eficazes no tratamento de pacientes com COVID-19. Realizou-se uma revisão de literatura integrativa sobre os aspectos estruturais e patogênicos do vírus SARS-CoV-2, bem como acerca das seguintes classes de fármacos: anticoagulantes, antiandrogênios e anticorpos monoclonais. Os estudos demonstraram resultados benéficos quanto a esses medicamentos. Contudo, as pesquisas apresentaram limitações quanto aos métodos, às doses implementadas e aos possíveis riscos envolvidos. Assim, é necessário que mais avaliações empíricas sejam realizadas para se demonstrar com maior exatidão as vantagens e desvantagens desses fármacos, a fim de proporcionar melhora significativa com efeitos colaterais mínimos e, possivelmente, garantir uma recuperação total desses pacientes.

Palavras-Chave: “Covid-19”, “Tratamento”, “SARS-CoV-2” e “Betacoronavírus”.

ABSTRACT

According to World Health Organization (WHO) data on COVID-19, Brazil ranks third in the world in terms of number of confirmed cases and has the second highest death toll, only behind the United States. Worldwide, there have been more than 3 million deaths and, in this context, in addition to the efforts aimed at mass vaccination, there is also a global race for new treatments. Thus, the present study aims to gather updated information about therapies seen as potentially effective in the treatment of patients with COVID-19. An integrative literature review was carried out, in which the structural and pathogenic aspects of the SARS-CoV-2 virus were analyzed and, then, the following classes of drugs were addressed: anticoagulants, antiandrogens and monoclonal antibodies. Studies have shown positive results in relation to the benefits of these drugs, however many of them have limitations regarding the methods used, the doses implemented, and the possible risks generated. Thus, it is necessary that more empirical evaluations be carried out to demonstrate more accurately the advantages and disadvantages, in order to provide

significant improvement with minimal side effects and, possibly, to guarantee a total recovery of these patients.

Keywords: “Covid-19”, “Treatment”, “SARS-CoV-2” and “Betacoronavirus”.

1 INTRODUÇÃO

O novo Coronavírus foi descrito pela primeira vez em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na província chinesa de Hubei. Em dezembro de 2020, um ano depois, o número de países atingidos já havia ultrapassado a marca de 200. Acredita-se que o vírus surgiu em um mercado que comercializava frutos do mar e animais selvagens, porém existem registros epidemiológicos recentes que indicam que o vírus pode ter surgido muito antes disso (CALABRESE, et al., 2020; NASCIMENTO, et al., 2020; CHOI, et al., 2021).

O patógeno responsável é a nova espécie 2 de coronavírus, associada à síndrome respiratória aguda emergente, denominado SARS-CoV-2. Esse vírus é membro da família Coronaviridae, cuja subdivisão é feita em alfa, beta, delta e gama (CHOI, et al., 2021). O SARS-CoV-2 é classificado como um betacoronavirus, principal gênero responsável por afetar seres humanos, do qual também fazem parte o MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio - MERS) e o SARS-CoV (síndrome respiratória aguda grave - SARS) (CHOI, et al., 2021; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021).

Até o momento da confecção do presente artigo, os dados epidemiológicos mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram mais de 160 milhões de casos confirmados em todo o mundo, sendo cerca de 15,3 milhões só no Brasil, o que o torna o terceiro país com o maior índice de casos, atrás apenas dos Estados Unidos e da Índia. O número de óbitos global ultrapassa a marca de 3,4 milhões e, desses, 430 mil ocorreram no Brasil, o segundo país com o maior número de mortes (OMS, 2021).

Ressalta-se que, embora existam algumas vacinas aprovadas e disponíveis para a população, o risco do indivíduo desenvolver um quadro clínico de moderado a grave permanece. Desse modo, a elaboração de estudos acerca de novos tratamentos deve permanecer em voga, o que contribuirá para a diminuição da morbimortalidade associada a essa doença.

2 OBJETIVO

Reunir informações acerca dos medicamentos vistos, atualmente, como potencialmente eficazes no tratamento da COVID-19, bem como descrever as características virais mais relevantes que possibilitaram as iniciativas. Para isso, inicialmente serão abordados os aspectos estruturais e patogênicos do vírus e, em seguida, os mecanismos de ação das seguintes classes farmacológicas: os anticoagulantes; os antiandrogênicos, com enfoque na dutasterida, na proxalutamida e na espironolactona; e os anticorpos monoclonais.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Elaborou-se uma revisão de literatura integrativa com o objetivo de melhorar a compreensão de definições conceituais, revisões teóricas e estudos empíricos acerca dos fenômenos fisiopatológicos e das novas perspectivas de agentes terapêuticos da COVID-19.

A coleta de informações foi realizada a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Empregaram-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde e Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): “Covid-19”, “Treatment”, “SARS-CoV-2” e “Betacoronavírus”. O operador booleano restritivo “AND” foi utilizado a fim de relacionar os descritores durante a busca.

Foram selecionados 23 artigos, dentre eles revisões sistemáticas e estudos originais, publicados entre os meses de março de 2020 e março de 2021, sendo 19 redigidos em inglês e 4 em português. Além disso, utilizaram-se um livro, um site de conhecimentos farmacológicos e dados da OMS, totalizando 26 referências. Em relação aos critérios de inclusão, determinou-se a seleção apenas de artigos publicados na íntegra, em português ou inglês, entre os anos 2020-2021. Os critérios de exclusão, por sua vez, consistiram em estudos com acesso restrito e realizados em períodos anteriores a 2020, cujas informações fornecidas não contribuíram para a análise da temática pretendida.

Recorreu-se à cinco etapas para a confecção desta revisão: identificação do tema; coleta de informações nas bases de dados eletrônicas; avaliação dos estudos selecionados; interpretação dos elementos contidos nos artigos; e apresentação dos resultados evidenciados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações obtidas por meio da leitura integral dos 23 artigos selecionados foram organizadas de acordo com os temas que se pretende abordar, em duas categorias: aspectos dos vírus e classes medicamentosas em potencial.

4.1 ASPECTOS DO VÍRUS

4.1.1 Estrutura Viral

O vírus SARS-CoV-2 possui composição envelopada e várias proteínas que favorecem a invasão e a replicação no interior da célula hospedeira. Foram identificadas aproximadamente vinte e nove proteínas. Contudo, quanto à sua estrutura, existem 4 principais (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; CHOI, et al., 2021; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; SHAMSI, et al., 2021):

4.1.1.1 Proteína do Nucleocapsídeo (N): Consiste na proteína que envolve o genoma viral e, ao se ligar ao RNA do vírus, confere a ele estabilidade, além de ajudar a formar o capsídeo (CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021). As ações dessa proteína incluem montagem, transcrição, brotamento viral e imunorreação (CHOI, et al., 2021).³

4.1.1.2 Proteína de membrana (M): Corresponde à proteína estrutural mais abundante, localizada entre a membrana e o capsídeo viral. Sua função é transportar os nutrientes para o interior do vírus e, por se ligar ao nucleocapsídeo, ajuda a definir a conformação viral. Uma vez no citoplasma da célula hospedeira, a proteína M fica localizada, predominantemente, no complexo de Golgi e, com isso, ajuda na montagem e na maturação do SARS-CoV-2 (CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; CHOI, et al., 2021).

4.1.1.3 Proteína do Envelope (E): Em termos de tamanho, corresponde a menor proteína estrutural. A função específica dessa proteína ainda não é totalmente esclarecida. Contudo, sabe-se que está envolvida na montagem, na exocitose do vírus e, claro, na formação do envelope (CHOI, et al., 2021).

4.1.1.4 Proteína Spike (S): É uma glicoproteína transmembrana do tipo I, que constitui os peplômeros do vírus, ou seja, as espículas.⁴ Está localizada na superfície da membrana viral, sendo a responsável por dar ao vírus um aspecto de coroa. Essa proteína possui um papel fundamental na patogênese, uma vez que promove a invasão do vírus por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), presente na superfície da célula hospedeira (CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; CHOI, et al., 2021).

4.1.2 Ciclo Viral

O ciclo de vida do SARS-CoV-2 pode ser dividido em dois estágios: o estágio inicial, em que o vírus utiliza sua proteína S para invadir a célula hospedeira; e o estágio avançado, caracterizado pelos eventos de replicação do material genético, síntese de proteínas estruturais virais, maturação, montagem e, por fim, liberação do vírus recém-formado (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020).

4.1.2.1 Estágio Inicial

A proteína spike S, como mencionado anteriormente, está envolvida no processo de invasão celular. Em sua estrutura, há três elementos: o ectodomínio, uma âncora transmembrana de passagem única e uma porção C-terminal intracelular. O ectodomínio é formado por duas subunidades, denominadas S1 e S2. A subunidade S1 possui a função de se ligar ao receptor ECA-2 da célula hospedeira por meio do domínio de ligação ao receptor (RBD - receptor-binding domain). A subunidade S2, por sua vez, é responsável por promover a fusão entre as membranas viral e celular, por meio de proteínas de fusão (FP), além de facilitar, simultaneamente, a entrada do material genético viral (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; CHOI, et al., 2021).

Após a ligação do domínio RBD da subunidade S1 ao receptor ECA-2, é necessário que ocorra a clivagem da proteína S, no exato local que limita as subunidades S1-S2, para só então o vírus conseguir invadir a célula. A clivagem ocorre por meio das proteases serina 2 (TMPRSS-2) e furina, cujo objetivo é expor a subunidade S2 para que aconteça a fusão entre as membranas viral e celular. A transcrição de TMPRSS-2 depende de receptores androgênicos (AR - do inglês androgen receptor) (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; MOHAMED, MOULIN e SCHIOTH, 2020; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; CHOI, et al., 2021).

O vírus, ao adentrar a célula hospedeira, promove a internalização do receptor ECA-2, diminuindo sua expressão na superfície celular (CHOI, et al., 2021). Esse mecanismo de entrada pode ocorrer de duas formas: fusão direta, processo mediado pela TMPRSS-2 e/ou furina, com a participação ou não de outras proteases semelhantes à tripsina; e endocitose, em que a proteína S sofre primeiro a ação da furina quando o vírus está envolto apenas pela membrana endossomal e, em seguida, sofre a ação de proteases lisossomais, como as catepsinas B e L, quando o vírus está envolto pela membrana endolisossomal (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020).

De todos os sete coronavírus capazes de infectar humanos, demonstrou-se, por meio de análise genômica, que o SARS-CoV é o que possui maior similaridade com o SARS-CoV-2, compartilhando cerca de 79 a 95% da sequência de nucleotídeos. Contudo, o SARS-CoV-2 possui uma maior afinidade pelos receptores ECA-2: cerca de 10 a 20 vezes mais, quando comparado ao SARS-CoV. Isso ocorre devido a furina participar apenas da clivagem da proteína spike SARS-CoV-2, não atuando na proteína do SARS-CoV (CHOI, et al., 2021; SHAMSI, et al., 2021). Com isso, existe uma maior transmissibilidade da COVID-19 em relação às demais doenças originadas a partir de outros coronavírus (CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021).

4.1.2.2 Estágio Avançado

Corresponde aos eventos de replicação viral, o que contribui para a amplificação da infecção. Esse processo é iniciado por meio de dois polipeptídeos virais, a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp ou nsp12) e a replicase (RNA polimerase ou nsp 9), cuja função é promover a replicação do genoma viral. Ressalta-se que, por se tratar de um vírus RNA+, ou seja, sentido 5'3', a leitura do genoma é feita de forma direta (UZUNIAN, 2020).

As novas moléculas de RNA viral são sintetizadas no interior dos endossomos e depois são liberadas no citoplasma da célula (UZUNIAN, 2020). A partir disso, ocorre a síntese de proteínas virais, sendo que, enquanto o complexo RNA viral-proteína N é sintetizado no próprio citoplasma da célula hospedeira, as demais proteínas estruturais (E, M e S) são sintetizadas no retículo endoplasmático e depois seguem para o complexo de Golgi. Após a síntese proteica, inicia-se a montagem do vírus e, uma vez que a partícula viral potencialmente infecciosa é formada, ocorre a sua liberação via exocitose (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020).

É importante mencionar que, durante esse processo de liberação do vírus, pode acontecer de a célula tentar evitar essa evasão por meio de proteínas denominadas teterinas. Contudo, estudos sugerem que, na presença da proteína viral ORF 7, ocorre a supressão das teterinas, o que provoca um aumento da liberação das partículas virais para o exterior da célula. Além disso, a ORF 7 induz a apoptose da célula hospedeira, causando danos severos aos tecidos (UZUNIAN, 2020).

4.1.3 Mecanismo Patogênico

O receptor ECA-2 está expresso em grandes quantidades nas células endoteliais alveolares, sobretudo nos pneumócitos do tipo II, nos macrófagos e nos rins.^{7, 10} Contudo, a presença do vírus SARS-CoV-2 não se restringe apenas aos pulmões, uma vez que o ECA-2 também está expresso em quase todos os tecidos e órgãos, incluindo o endotélio vascular, os monócitos alveolares, o tronco cerebral, o coração, a bexiga e as mucosas nasal, oral e gastrointestinal (SCHOLZ, 2020; AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; CHOI, et al., 2021; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021; SHAMSI, et al., 2021).

Outros tipos de coronavírus podem invadir a célula hospedeira por meio de outros receptores, como o dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), contudo, no que tange ao SARS-CoV-2, não existem outros receptores alternativos além da enzima conversora de angiotensina 2 (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020). Assim, o ECA-2 é um receptor obrigatório para a invasão viral, sendo de suma importância a compreensão de sua função para o esclarecimento da patogênese envolvida na COVID-19 (CHOI, et al., 2021).

O receptor de ECA-2 corresponde a um importante componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA atua no controle da resistência vascular, do volume sanguíneo e das reações inflamatórias. Esse controle consiste em uma série de reações que promovem, inicialmente, a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I) pela enzima renina. Em seguida, a Ang I é convertida em angiotensina II (Ang II) pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (CHOI, et al., 2021).

A Ang II causa a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de vasopressina, que culmina em vasoconstrição. Além disso, promove a liberação de aldosterona, que induz reabsorção de sódio e água, além de fomentar fenômenos inflamatórios. Com isso, pode ocorrer o aumento da pressão arterial associado à possível disfunção endotelial e fibrose tecidual. A ECA-2, por sua vez, possui a função de neutralizar os efeitos gerados pela ECA ao regular negativamente o SRAA, o que contribui para um efeito compensatório e, portanto, protetivo do organismo. Esse controle proporcionado pela ECA-2 decorre de sua ação em degradar Ang I e Ang II em alguns metabólitos, incluindo Ang 1-9 e Ang 1-7, que correspondem a potentes vasodilatadores e, portanto, acarretam diminuição da pressão arterial. Ademais, esses compostos, em conjunto com a ECA-2, promovem a redução de reações inflamatórias e o aumento da resistência ao estresse oxidativo, além de retardarem a fibrose pulmonar, renal e cardíaca. Por fim, estudos realizados em camundongos demonstraram que a ECA-2 possui um

efeito protetor contra lesões pulmonares graves associadas a aspiração e sepse (SCHOLZ, 2020; CHOI, et al., 2021).

Como visto anteriormente, a presença de infecção por SARS-CoV-2 acarreta diminuição da expressão dos receptores ECA-2 devido à sua internalização após a invasão viral. Como consequência, tem-se um acentuado processo inflamatório sistêmico, comum em pacientes graves com COVID-19. Além da diminuição de receptores ECA-2, existem outros dois fatores envolvidos: dano celular após replicação viral e células imunes superativas (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; CHOI, et al., 2021).

O aumento dos níveis séricos de componentes pró-inflamatórios, como IFN- γ , MCP 1, IL-1 β , IL-4, IL-6 e IL-10, é causado sobretudo por uma resposta imune exagerada à presença do SARS-CoV-2, o que resulta em elevação dos níveis de trombina e redução de fibrinólise, culminando em um estado de hipercoagulabilidade e, conseqüentemente, predisposição à formação de trombos. Existem dados empíricos que mostram uma interação entre inflamação e coagulação, em que a inflamação promove a ativação da coagulação e a coagulação, por sua vez, acentua o fenômeno inflamatório (RIZK, et al., 2020; CALABRESE, et al., 2020; CHOI, et al., 2021).

A elevação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, contribui significativamente para o agravamento da doença, que pode evoluir para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e possível falência de órgãos. A SIRS é normalmente observada durante a segunda semana de infecção, quando os sinais pró-inflamatórios são ativados. Ressalta-se, ainda, que, por se tratar de um vírus que acomete diferentes sistemas, tem-se uma variedade de quadros clínicos, cujos desfechos incluem a falência de múltiplos órgãos e o óbito (FARIAS, et al., 2020).

4.1.4 Classificação da Patogênese

A patogênese, desencadeada pelo SARS-CoV-2, pode ser classificada em quatro estágios. O estágio I corresponde à infecção inicial, em que ocorre a inoculação do vírus. Nessa fase, os pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos, como tosse seca, dor de garganta, mal-estar e febre. Portanto, o tratamento é sintomático. O estágio II é caracterizado por uma resposta imunológica exacerbada, em que os pacientes acabam cursando com pneumonia, o que pode possibilitar o surgimento de hipóxia. O estágio III corresponde ao momento em que existe um estado de hipercoagulabilidade. Por fim, o estágio IV consiste na falência de múltiplos órgãos (RIZK, et al., 2020).

4.2 CLASSES MEDICAMENTOSAS EM POTENCIAL

A maioria dos óbitos de pacientes com COVID-19 ocorre devido a fenômenos inflamatórios intensos e persistentes que culminam em síndrome respiratória aguda grave (SARS) e lesão pulmonar aguda (LPA). Portanto, em se tratando de uma doença essencialmente inflamatória, os corticosteróides se tornaram a melhor opção terapêutica (CHOI, et al., 2021).

Além disso, os antivirais, que foram muito utilizados no combate às epidemias de SARS-CoV e MERS-CoV, também foram implementados no combate a COVID-19. Contudo, foi observado que muitos desses fármacos eram ineficazes devido às diferenças estruturais entre o SARS-CoV-2 e os demais CoVs humanos. Entre os medicamentos testados se encontram o remdesivir, o ritonavir, o favipiravir, a ribavirina e a cloroquina ou hidroxicloroquina. Desses, apenas o remdesivir demonstrou ser eficaz, mesmo com mais de 7.500 estudos clínicos registrados pela OMS, sendo o único aprovado para o uso em pacientes com COVID-19 nos Estados Unidos, pela Food and Drug Administration (FDA) (SHAMSI, et al., 2021). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também aprovou, recentemente, o remdesivir.

Além do uso do antiviral remdesivir e dos antiinflamatórios, como a dexametasona, corticosteróide mais utilizado em pacientes com inflamação grave, novas propostas terapêuticas surgiram (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020). Entre as classes de medicamentos que estão sendo testadas e cujos resultados têm demonstrado ser potencialmente eficaz no tratamento de infecções por SARS-CoV-2, encontram-se os anticoagulantes, os antiandrogênios e os anticorpos monoclonais.

4.2.1 Anticoagulantes

A ativação da cascata de coagulação, em situações normais, é regulada por meio de três mecanismos anticoagulantes: o sistema ativo da proteína C, o sistema antitrombina e o inibidor da via do fator tecidual. Os critérios diagnósticos de sepse podem estar presentes em casos graves de infecção por SARS-CoV-2 e, na presença de sepse, todos os três mecanismos estão alterados. O estado pró-trombótico associado a infecções é denominado coagulopatia induzida por sepse (SIC), fenômeno que antecede a coagulação intravascular disseminada (CIVD). As citocinas pró-inflamatórias são as principais responsáveis pelo desenvolvimento da SIC, sendo a ativação plaquetária uma importante etapa nesse distúrbio do sistema de coagulação.² Concomitante a isso, estudos

demonstraram a presença de anticorpos antifosfolipídios e de resistência à heparina em pacientes com a COVID-19 (NAPOLI, et al., 2021).

Os níveis de dímero-D, produto da degradação da fibrina e importante marcador no prognóstico de pacientes com COVID-19, aumentam à medida que a infecção progride e se dissemina. Em casos avançados da doença, nos quais ocorre a SARS, os níveis desse marcador estão muito elevados, relacionando-se a um agravamento da doença e, por conseguinte, a altas taxas de mortalidade. Além disso, alguns casos da COVID-19 podem apresentar a síndrome hemogacítica (SHF), caracterizada pela ativação e proliferação inadequada de linfócitos que, após acionarem macrófagos e histiócitos, promovem a fagocitose de células sanguíneas. Essa síndrome está associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias em grandes quantidades, piorando os distúrbios de coagulação (NASCIMENTO, et al., 2020).

Durante a realização de um estudo retrospectivo, feito em um hospital da China, foi observado que os pacientes cujos exames detectaram tendência à pró-coagulação e que se submeteram ao uso de anticoagulantes, apresentaram uma diminuição da taxa de mortalidade (NASCIMENTO, et al., 2020). Ademais, a partir de um outro estudo retrospectivo, realizado em Nova York, também foi possível constatar uma diminuição do número de óbitos, cerca de 50%, após o tratamento profilático e terapêutico com anticoagulantes. Ressalta-se que um estudo mais recente denominado FREEDOM COVID-19: Anticoagulation Strategy (NCT04512079), de caráter prospectivo e randomizado, está testando a enoxaparina e a apixabana em 3600 pacientes hospitalizados, porém não intubados. As análises iniciais sugerem que exista um benefício potencial para o uso intra-hospitalar, contudo ainda são incertos o tipo de anticoagulante, a dosagem e a duração do tratamento. Esse estudo está no estágio 4 de testes e a data de conclusão está prevista para março de 2022 (NAPOLI, et al., 2021).

Atualmente, a recomendação dos especialistas é que o uso de anticoagulantes seja feito em pacientes sem contraindicações que possuam o fenótipo pró-coagulante, que consiste em: dímero-D elevado, aumento da quantidade de fragmentos plasmáticos de fibrina e aumento do tempo de protrombina. O momento mais oportuno para a implementação desse tratamento parece ser nos quadros pré-trombóticos, ao invés de estágios mais avançados, em que as complicações são maiores. A estratégia terapêutica deve ser personalizada, visto que existem riscos de complicações hemorrágicas, devendo-se sempre contrabalancear os possíveis benefícios e os eventuais riscos de sangramento (NASCIMENTO, et al., 2020).

4.2.2 Antiandrogênios

Como descrito anteriormente, a entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro depende da expressão de ECA-2, envolvida na ancoragem do vírus à superfície celular, e da ação dos co-fatores TMPRSS-2 e furina, proteases que atuam na clivagem da proteína spike, cuja expressão é maior em órgãos-alvo desse vírus, como pulmão, fígado e rins (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; MOHAMED, MOULIN e SCHIOTH, 2020; CADEGIANI, et al., 2021).

Uma análise obtida a partir de duas coortes independentes demonstrou uma associação entre andrógeno livre elevado e complicações da COVID-19 (CADEGIANI, et al., 2021). Sabe-se que o complexo AR-androgênio regula positivamente a transcrição do gene TMPRSS-2, após se translocar até o núcleo e interagir com o elemento de resposta de androgênio (ARE), presente na porção reguladora desse gene. Além disso, os androgênios também contribuem para o aumento da expressão de ECA-2. Com isso, ambos os mecanismos colaboram para uma maior penetração do vírus (WAMBIER, et al., 2020; MOHAMED, MOULIN e SCHIOTH, 2020; CADEGIANI, et al., 2021; WISHART, et al., 2020). Somado a isso, é importante ressaltar que existe uma maior prevalência de complicações graves em indivíduos do sexo masculino, o que é possivelmente explicado pela expressão de ECA-2 mais elevada nos homens em comparação com as mulheres, resultado das concentrações androgênicas maiores. Estudos de casos clínicos reforçam essa ideia de que o sexo masculino certamente é fator de risco para tais complicações, portanto o uso de antiandrogênios pode contribuir para a redução da agressividade da doença (SAMUEL, et al., 2020; SHAMSI, et al., 2021; CADEGIANI, et al., 2021). Diante disso, iniciaram-se pesquisas em todo o mundo pelas quais se objetiva descobrir os possíveis benefícios do uso de antiandrogênios em pacientes com COVID-19.

A testagem de alguns medicamentos com ação antiandrogênica, como dutasterida e finasterida, foi feita por meio de um estudo com organóides pulmonares derivados de células embrionárias humanas (hESC). Esses fármacos reduziram significativamente a expressão de TMPRSS-2 e de ECA-2, o que proporcionou um efeito protetor às células epiteliais brônquicas do organóide (SAMUEL, et al., 2020). Ademais, em um outro estudo, utilizando-se a proxalutamida, um antagonista de receptores de androgênio, demonstraram-se resultados satisfatórios quanto à redução da morbimortalidade de pacientes internados com COVID-19 (CADEGIANI, et al., 2021). A espironolactona, outro medicamento anti-androgênico, também foi testado e demonstrou trazer benefícios

importantes (KOTFIS, et al., 2021). Os mecanismos de ação desses medicamentos serão tratados a seguir.

A dutasterida é um inibidor de andrógeno usado na terapia da hiperplasia prostática benigna: além de contribuir para a redução da próstata, ela ajuda no controle sintomático dessa condição. Esse medicamento, assim como a finasterida, bloqueia a ação da enzima 5-alfa-redutase, a qual é essencial na conversão de testosterona em diidrotestosterona (DHT), o que reduz a expressão de TMPRSS-2 (SAMUEL, et al., 2020; CADEGIANI, et al., 2021). Em pacientes que fizeram uso de dutasterida, foram observadas reduções nos níveis de lactato, proteína C reativa e desidrogenase láctica (LDH), parâmetros relacionados às respostas inflamatórias do SARS-CoV-2. Assim, como a dutasterida age inibindo receptores de andrógeno e também demonstra promover uma diminuição das reações inflamatórias, possivelmente se pode utilizá-la como terapia em pacientes com COVID-19 que apresentem quadro clínico de moderado a grave. Evidências sugerem que a dutasterida aumenta a velocidade de remissão da doença, além de poder exercer um papel protetor, quando usada cronicamente, reduzindo fatores de gravidade. Não se sabe ao certo se a dutasterida é eficaz contra a COVID-19 quando implementada de forma isolada, embora seja algo provável (CADEGIANI, et al., 2021).

A proxalutamida é comumente utilizada nos tratamentos de câncer de próstata e de mama. Esse fármaco atua de forma competitiva pelos ARs, de modo que, após sua interação com esses receptores, formam-se complexos AR-Proxalutamida incapazes de se translocarem até o núcleo. Além disso, a proxalutamida é capaz de agir dentro do próprio núcleo celular, inibindo o elemento de resposta de androgênio (ARE). Assim, esse medicamento possui dois mecanismos de ação possíveis — ambos podem diminuir a entrada do vírus (CADEGIANI, et al., 2021; WISHART, et al., 2020).

A espironolactona corresponde a um medicamento anti-hipertensivo e anti-androgênico, possui ação diurética poupadora de potássio e é capaz de antagonizar os receptores mineralocorticóides. O receptor mineralocorticóide é ativado pela aldosterona, hormônio secretado pelo córtex da glândula suprarrenal. A aldosterona, em níveis normais, regula o balanço hidroeletrolítico nos túbulos renais. Entretanto, níveis elevados de aldosterona podem causar hipertensão e intensificar a inflamação e a fibrose. Na síndrome da SARS-CoV-2, há um distúrbio na sinalização do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com conseqüente aumento da ativação de receptores mineralocorticóides. Com isso, a espironolactona, ao bloquear competitivamente a ação mediada pelo receptor da aldosterona, pode ser importante na prevenção da fibrose. Do

mesmo modo, esse medicamento impede a entrada do vírus nas células, pelo mecanismo que envolve a TMPRSS2 já citado anteriormente (KOTFIS, et al., 2021). Concomitante a isso, esse fármaco age ajustando a expressão de ECA-2, o que ajuda a controlar a resposta inflamatória exacerbada da doença (SOUTH, et al., 2020; PATIBANDLA, HEATON e KYAW, 2021).

Os efeitos colaterais dos antiandrogênicos, de modo geral, incluem diminuição da libido, redução da massa óssea e da massa muscular e hipercalemia. Nas mulheres, mais especificamente, é possível ocorrer hipersensibilidade das mamas, bem como seu crescimento. Nos homens, pode haver ginecomastia e feminização (SOUTH, et al., 2020; PATIBANDLA, HEATON e KYAW, 2021).

4.2.3 Anticorpos Monoclonais

A terapia com anticorpos monoclonais é uma intervenção promissora em doenças infecciosas. Esses anticorpos são capazes de detectar a região do epítipo de antígenos virais e assim reduzir a proliferação do vírus e a gravidade da doença, além de se ligarem a uma substância específica, sendo uma terapia eficaz (JAHANSHAHLU e REZAEI, 2020).

Como mencionado, o SARS-CoV-2 ativa uma cascata de liberação de citocinas, que é produto do excesso de quimiocinas inflamatórias, tais como IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A IL-6 possui um papel fundamental, uma vez que é a principal responsável pela ativação dessa “tempestade de citocinas”, o que culmina em lesões pulmonares que podem evoluir para a síndrome respiratória aguda grave (ANTONY, et al., 2020) Essa interleucina é produzida de maneira rápida e transitória durante infecções e lesões teciduais, sendo que sua ação inclui estimular respostas de fase aguda e gerar reações inflamatórias. Apesar de sua produção ser controlada por mecanismos transcricionais e pós-transcricionais precisos, a síntese desequilibrada de IL-6 possui consequências patológicas, como inflamação crônica e autoimunidade (KAUR, et al., 2020). Na infecção por COVID-19, como visto anteriormente, existe um aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, o que contribui para o surgimento da SIRS e consequente falência de órgãos. Desse modo, é importante controlar a ação dessas citocinas, sobretudo a IL-6 (FARIAS, et al., 2020).

Desse modo, o tocilizumabe (TCZ), um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, é capaz de inibir o receptor da IL-6. Esse medicamento é utilizado na terapia da artrite reumatoide, da arterite de células gigantes e da síndrome de liberação de

citocinas. O TCZ consegue ligar-se às formas solúveis do receptor de IL-6, presentes na circulação, e também às formas localizadas nas membranas, bloqueando a sinalização dessa interleucina. Assim, o uso do TCZ na terapia da COVID-19 foi proposto com a finalidade de evitar o agravamento da insuficiência respiratória devido à sua capacidade de limitar os estados pró-inflamatórios (ANTONY, et al., 2020; FARIAS, et al., 2020).

Apesar de não estar efetivamente comprovado, o uso precoce dessa droga em pacientes com COVID-19 demonstrou reduzir a tempestade de citocinas, com consequente diminuição da resposta inflamatória (ANTWI-AMOABENG, et al., 2020). No entanto, é preciso considerar que, embora os anticorpos monoclonais sejam capazes de promoverem resultados favoráveis na neutralização do vírus, a produção de anticorpos monoclonais ainda é cara e demorada, principalmente contra doenças emergentes, como no caso da COVID-19 (JAHANSHAHLU e REZAEI, 2020).

Os efeitos colaterais do tocilizumabe em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ainda não foram esclarecidos. No entanto, existe a possibilidade de que estudos posteriores revelem e comprovem efeitos colaterais por um uso prolongado do medicamento. Quando prescrito para o tratamento da artrite, seus efeitos colaterais incluem: infecções do trato respiratório, uma vez que aumenta o risco do contágio de tuberculose e de infecções fúngicas; sintomas e sinais gerais, como cefaléia, hipertensão, hiperemia, edema e prurido no local da injeção; reativação de herpes-zóster; aumento da hipersensibilidade; e perfuração gastrointestinal em pacientes com diverticulite. Não é recomendado o uso do tocilizumab em mulheres grávidas, pela escassez de estudos relatando possíveis efeitos colaterais nessas pacientes. Do mesmo modo, não foi confirmado se o tocilizumab é excretado ou não no leite materno (SAMAE, et al., 2020).

4.2.4 Outros Medicamentos

A maioria dos ensaios clínicos acerca das estratégias dos tratamentos em potencial é baseada nos mecanismos moleculares e na organização genômica do SARS-CoV-2. Algumas dessas abordagens que estão em destaque atualmente incluem, entre outros fármacos, as drogas à base de quinolina, os modificadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os macrolídeos (AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020; CHILAMAKURI e AGARWAL, 2021).

As drogas à base de quinolina incluem a hidroxicloroquina, a mefloquina e a primaquina, sendo que todos esses fármacos estão em análise atualmente. Eles atuam, dentre outras formas, na inibição da quinona redutase, envolvida na síntese de ácido

siálico, cuja função está relacionada à glicosilação da ECA-2. Assim, essas drogas podem dificultar a entrada do vírus. Contudo, é importante destacar que os estudos permanecem inconclusivos e, além disso, esses medicamentos podem gerar efeitos adversos importantes, como arritmias, retinopatias e alterações neuropsiquiátricas. Em relação aos modificadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tem-se os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e os Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (ARAs). Ambas as classes, IECA (captopril e ramipril) e ARA (losartana, telmisartana, candesartana e valsartana), contribuem para a diminuição dos efeitos prejudiciais da angiotensina II no sistema cardiovascular. Como descrito na patogênese da COVID-19, esses efeitos acontecem na presença do SARS-CoV-2 devido à diminuição da expressão da ECA-2, que acaba culminando no acúmulo excessivo de Ang II circulante. O uso dessas classes demonstrou ser controverso, uma vez que sua ação também provoca um aumento na expressão de ECA-2, o que poderia aumentar a entrada do vírus. Apesar disso, alguns estudos observaram que não houve ampliação significativa na incidência da COVID-19 e nem aumento da gravidade da infecção. Salienta-se que, embora não haja efeitos prejudiciais evidentes, os benefícios continuam incertos. Os macrolídeos, por sua vez, sobretudo a azitromicina, também estão sendo testados em todo o mundo, em mais de 85 ensaios clínicos. Trata-se de antibióticos cujos mecanismos de ação incluem inibir a síntese proteica microbiana, reduzir a produção de marcadores inflamatórios, como a IL-6, e aumentar a capacidade fagocítica dos macrófagos. No caso da azitromicina, foi relatado também a possibilidade de inibir a glicosilação da ECA-2, bem como a clivagem da proteína spike. As investigações precisam continuar, pois os resultados obtidos até o momento, assim como nos demais estudos de outras classes, não são suficientes para avaliar os reais benefícios ((AL-HORANI, KAR e ALITER, 2020).

5 CONCLUSÃO

Os medicamentos abordados demonstram possuir a capacidade de amenizar o quadro clínico da COVID-19, pois os seus mecanismos de ação contribuem para a redução de fatores que agravam a doença, como a disseminação viral, a tempestade de citocinas pró-inflamatórias e o estado pró-trombótico. Contudo, ainda é incerto se os benefícios do uso de determinados fármacos superam os possíveis malefícios causados por eles. Além disso, é importante ressaltar os seguintes aspectos: a barreira do alto custo de produção dos anticorpos monoclonais; as incertezas quanto à dosagem e ao tipo mais adequado de anticoagulantes; e, por fim, os escassos estudos acerca dos antiandrogênios,

além da falta de dados quanto aos prováveis efeitos colaterais envolvidos. Com isso, é necessário que novas pesquisas sejam realizadas a fim de identificar precisamente os potenciais impactos clínicos, negativos e positivos, das classes farmacológicas discutidas neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. AL-HORANI, Rami A.; KAR, Srabani; ALITER, Kholoud F. Potential anti-COVID-19 therapeutics that block the early stage of the viral life cycle: Structures, mechanisms, and clinical trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5224, 2020.
2. ANTONY, Suresh J. et al. Early use of tocilizumab in the prevention of adult respiratory failure in SARS-CoV-2 infections and the utilization of interleukin-6 levels in the management. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 491-498, 2021.
3. ANTWI-AMOABENG, Daniel et al. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 11, p. 2516-2522, 2020.
4. CALABRESE, Fiorella et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. **Virchows archiv**, p. 1-14, 2020.
5. CHOI, Hyung Muk et al. Understanding viral infection mechanisms and patient symptoms for the development of COVID-19 therapeutics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1737, 2021.
6. CHILAMAKURI, Rameswari; AGARWAL, Saurabh. COVID-19: Characteristics and therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, 2021.
7. CADEGIANI, Flavio A. et al. Proxalutamide significantly accelerates viral clearance and reduces time to clinical remission in patients with mild to moderate COVID-19: Results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Cureus**, v. 13, n. 2, 2021.
8. CADEGIANI, Flavio A. et al. Early antiandrogen therapy with dutasteride reduces viral shedding, inflammatory responses, and Time-to-Remission in males with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled interventional trial (EAT-DUTA AndroCoV trial–biochemical). **Cureus**, v. 13, n. 2, 2021.
9. FARIAS, Danielle Leão Cordeiro de et al. Justificativa e delineamento do estudo “Tocilizumabe em pacientes com COVID-19 moderado a grave: estudo aberto, multicêntrico, randomizado, controlado” (TOCIBRAS). **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 337-347, 2020.
10. JAHANSHAHLU, Leila; REZAEI, Nima. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 110337, 2020.
11. KAUR, Sukhvir et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 28, n. 5, p. 115327, 2020.
12. KOTFIS, Katarzyna et al. COVID-19—The potential beneficial therapeutic effects of spironolactone during SARS-CoV-2 infection. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 1, p. 71, 2021.

13. MOHAMED, Mohamed S.; MOULIN, Thiago C.; SCHIÖTH, Helgi B. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. **Endocrine**, p. 1-6, 2020.
14. NAPOLI, Cláudio et al. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. **Immunology Letters**, p.28-34, 2021.
15. NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 829-833, 2020.
16. PATIBANDLA, Saikrishna et al. Spironolactone. **StatPearls**. 2020.
17. RIZK, John G. et al. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. **Drugs**, p. 1-26, 2020.
18. SAMAEI, Hamidreza et al. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: recommended medication for novel disease. **International immunopharmacology**, p. 107018, 2020.
19. SAMUEL, Ryan M. et al. Androgen signaling regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 6, p. 876-889. e12, 2020.
20. SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 708-711, 2020.
21. SHAMSI, Anas et al. Potential drug targets of SARS-CoV-2: From genomics to therapeutics. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2021.
22. SOUTH, Andrew M. et al. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 305-307, 2020.
23. UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2020.
24. WWAMBIER, Carlos Gustavo et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. **Drug development research**, v. 81, n. 7, p. 771-776, 2020.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard, 2020. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 12 maio de 2021.
26. WISHART, DS. et al. Proxalutamide. **Drugbank**, 2020. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB16065>>. Acesso em 22 mar 2021.