



## **MEDICAMENTOS COM PROPRIEDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS EFICAZES CONTRA A COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Marcio Vinicius Ferreira Sales<sup>1\*</sup>; Hugo Natan de Sá Novaes Pereira<sup>1</sup>; Lucas Vinicius Novaes dos Santos<sup>1</sup>; Matheus Rodrigues Lopes<sup>1</sup>; Diogo Vilar da Fonsêca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal do Vale do São Francisco, Paulo Afonso - BA, Brasil.*

*\*Corresponding author. E-mail address: mviniciusfs10@gmail.com*

### **RESUMO**

A COVID-19, sigla em inglês para “*coronavirusdisease 2019*” (doença por coronavírus 2019), tornou-se um desafio de saúde pública na atualidade por afetar um grande número de indivíduos e, conseqüentemente, impactar na economia e nos sistemas de saúde de todo o mundo. Apesar desta doença ainda não contar com um tratamento específico e eficaz, estudos não clínicos e clínicos demonstram o potencial terapêutico de alguns medicamentos que têm atividade direcionada para o combate do quadro inflamatório causado pela infecção. Nesse sentido, esta revisão sistemática objetivou analisar a eficácia dos medicamentos com efeitos anti-inflamatórios contra a COVID-19, enfatizando os seus mecanismos através de testes *in vivo* e *in vitro*. A revisão da literatura foi realizada nas plataformas *PubMed* e *ScienceDirect*, no período de dezembro de 2019 a agosto de 2020, selecionando 11 artigos elegíveis ao objetivo do presente trabalho. Com isso, através de estudos preliminares dos medicamentos, obtiveram-se, em geral, resultados positivos no combate a inflamação pela COVID-19. Entretanto, destaca-se a necessidade de mais estudos para caracterizar melhor seus possíveis efeitos adversos, bem como a eficácia desses medicamentos em longo prazo.

**Palavras-chave:** Betacoronavirus. Inflamação. Citocinas.

### **ABSTRACT**

COVID-19, the acronym for “*coronavirusdisease2019*” (coronavirus disease 2019) has become a public health challenge nowadays because it affects a great number of individuals and, thus, impacts the economy and health systems worldwide. Although this disease does not yet have a specific and effective treatment, non-clinical and clinical studies demonstrate the therapeutic potential of some drugs that have shown activity aimed at combating the inflammatory stage caused by infection. Therefore, this systematic review aimed to analyze the efficacy of drugs with anti-inflammatory effects against the COVID-19, emphasizing their action mechanisms throughout tests *in vivo* and *in vitro*. The literature review was conducted using two platforms known as *PubMed* and *Science Direct*, in which 11 (eleven) eligible articles published between December 2019 to August 2020 were designated for the purpose of this study. Due to the analysis of the preliminary studies of the drugs, in general, positive results were obtained regarding the combat of inflammation by COVID-19. However, there is still a need for further studies to better characterize its possible adverse effects, as well as the long-term efficacy of these drugs.

**Keywords:** Betacoronavirus. Inflammation. Cytokines.



## 1. INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019, foi identificada em Wuhan, província de Hubei, na China, a Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), o vírus causador da COVID-19, que logo deu origem a um surto no país. Meses depois, este vírus se espalhou, transformando-se em uma pandemia, com diversos países como epicentro dessa doença (CASAGRANDE *et al.*, 2020). No dia 20 de agosto de 2020, segundo o *The New York Times*, mais de vinte milhões de pessoas no mundo já estavam infectadas. Desde então, a COVID-19 transformou-se em uma ameaça global à saúde dos indivíduos (HE *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um  $\beta$ -coronavírus que atua nos seres humanos se ligando a enzimas, localizadas nos tratos respiratórios, que funcionam como receptores para entrada do vírus nas células e também para sua replicação (QIU *et al.*, 2020). As manifestações clínicas da COVID-19 surgem depois de um período de 5 a 6 dias de incubação do vírus, e incluem, normalmente: febre, fadiga e tosse, cefaleia, dispneia, diarreia, linfopenia, entre outras (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2020). A prevalência de comorbidades, como diabetes, hipertensão, doenças do sistema respiratório e cardiovascular, torna o indivíduo mais vulnerável à infecção por SARS-CoV-2. Isto ocorre devido ao compartilhamento de características dessas condições preexistentes, como o estado pró-inflamatório e também a atenuação da resposta inata, por conta desses distúrbios metabólicos prejudicarem a atuação de células do sistema de defesa, como os macrófagos e os linfócitos (YANG *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a infecção do SARS-CoV-2 tem ocasionado o aumento da atividade do sistema imunitário do organismo humano, podendo estimular a Síndrome de Liberação de Citocinas (SRC). Esta, por sua vez, resulta em um processo inflamatório exacerbado, pois o vírus ativa a barreira inata e a adaptativa de uma maneira que



provoca danos à saúde do indivíduo. Com isso, as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  são liberadas durante a infecção, tendo um grande aumento da interleucina-6 que, por possuir a sinalização através de três diferentes vias (Jak/Stat, MAPK e PI3K), gera enormes prejuízos à integridade do organismo e provoca a piora dos sintomas no indivíduo quando presente de maneira excessiva (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2020; LARA, BURGOS, MACIAS *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020a).

Dessa forma, com a atuação da tempestade de citocinas no processo de inflamação do coronavírus, a busca por anti-inflamatórios com ação de bloqueio nas vias de transdução de sinal nas citocinas/quimiocinas é o ponto prioritário para o desenvolvimento de antiflogísticos eficazes para o tratamento do SARS-CoV-2.

Assim, esta revisão sistemática tem como objetivo apresentar os efeitos anti-inflamatórios dos medicamentos atualmente testados no combate a COVID-19.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo de revisão sistemática foi desenvolvido com o objetivo de analisar as alternativas farmacológicas testadas até o momento para o tratamento da inflamação causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2.

A pesquisa foi realizada nas plataformas *PubMed* e *Science Direct* buscando estudos publicados no período de dezembro de 2019 a agosto de 2020 e utilizando os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), bem como suas combinações: “*betacoronavirus*”, “*coronavirus infections*” e “*inflammation*”. Para o cruzamento dos descritores, foram utilizados os operadores booleanos “and” e “or”.

Foram incluídos neste estudo os artigos que abordavam os medicamentos anti-inflamatórios com possíveis mecanismos de ação que funcionassem como alternativa terapêutica à COVID-19. Foram excluídos os estudos que abordavam apenas o



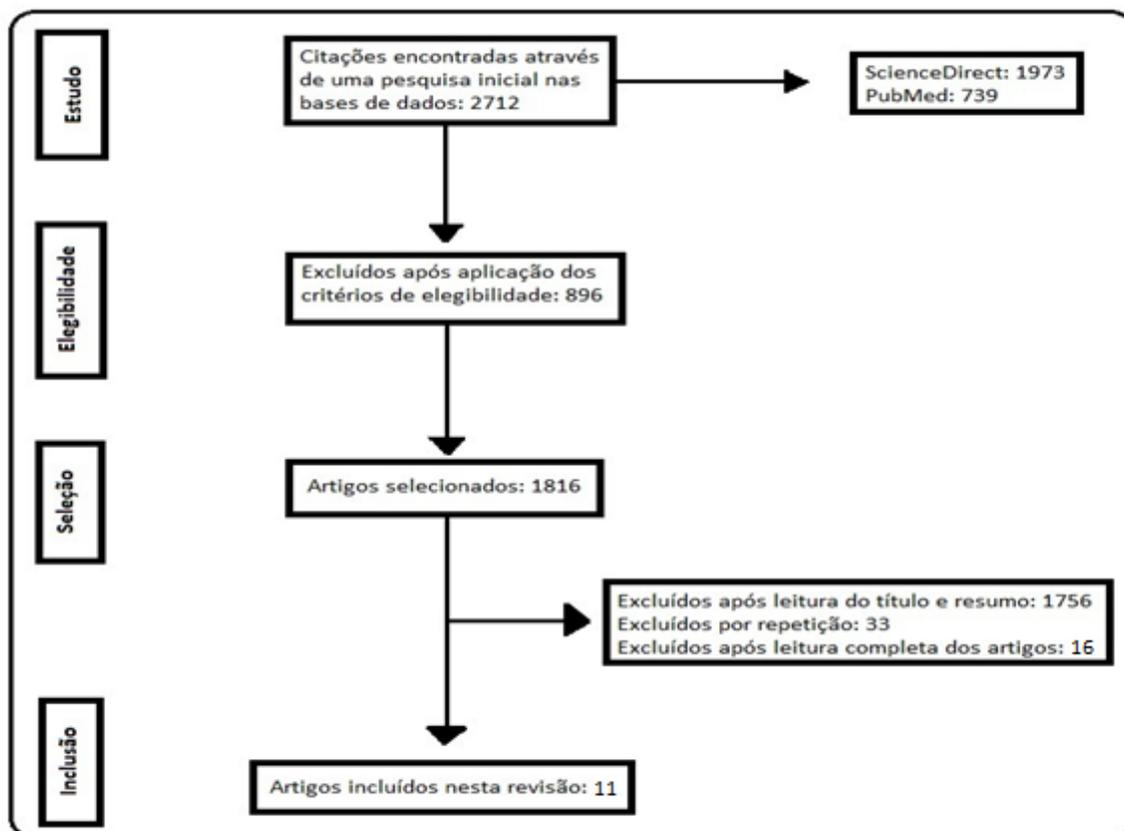
mecanismo antiviral dos medicamentos, estudos sem a realização de testes, artigos de revisão e duplicados.

Além disso, os critérios de elegibilidade utilizados foram: artigos publicados em inglês ou espanhol, tipo de artigo (artigos de pesquisa, relato de caso, discussão, editoriais, erratas, ensaios clínicos, artigos de jornal, carta ao editor e estudos comparativos) e testes *in vivo* e *in vitro*.

### 3. RESULTADOS

A pesquisa inicial nas bases de dados (cujas estratégias estão apresentadas na **Figura 1**) resultou em uma amostra de 2712 citações, sendo 1973 disponibilizadas no *ScienceDirect* e 739 no *PubMed*. Após aplicação dos critérios de elegibilidade apresentados acima, foram selecionados artigos publicados em inglês ou espanhol e removidos artigos de revisão, chegando a um total de 896 artigos descartados. Com isso, a amostra foi reduzida para 1816 artigos, dos quais 1756 foram excluídos após leitura breve do título e resumo por não preencherem os critérios de inclusão. Dos 60 restantes, 33 foram excluídos por estarem repetidos, permanecendo 27. Destes, 16 foram descartados após leitura integral dos artigos. Com isso, chegou-se a uma amostra final de 11 artigos. O processo de seleção pode ser melhor visualizado na **Figura 1** abaixo.

**Figura 1.** Fluxograma da pesquisa de artigos para a revisão sistemática



#### 4. DISCUSSÃO

##### Anakinra

Os inflamassomas têm um papel importante em processos inflamatórios, sendo o NLRP3 o mais bem estudado. É provável que a infecção por COVID-19 ative o NLRP3 em macrófagos alveolares, causando uma "tempestade de citocinas", especialmente de IL-1 $\beta$ . (MUÑOZ-JIMÉNEZ; RUBIO-ROMERO; DE LA FUENTE, 2020). Sendo assim, o antagonista do receptor da interleucina-1 recombinante, anakinra, pode ser benéfico na redução dessa tempestade inflamatória. Este agente imunomodulador é



comumente utilizado no tratamento de condições reumatológicas (FRANZETTI *et al.*, 2020) e hiper inflamatórias, como a doença de Still (FILOCAMO *et al.*, 2020).

Em março de 2020, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo na França. 52 pacientes consecutivos foram tratados com anakinra e 44 pacientes receberam o tratamento padrão, que incluía, na época, o uso de hidroxicloroquina oral 600 mg/dia por 10 dias, azitromicina oral 250 mg/dia por 5 dias e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos parenterais durante 7 dias. Os pacientes do grupo anakinra receberam este fármaco por via subcutânea (100 mg duas vezes ao dia por 72 horas, depois 100 mg por dia por 7 dias), além do tratamento padrão. Como resultado, a admissão na UTI para ventilação mecânica invasiva ou óbito ocorreu em 13 (25%) pacientes no grupo anakinra e em 32 (73%) pacientes no grupo padrão. Além disso, não foram relatados efeitos colaterais graves (HUET *et al.*, 2020). Contudo, em outros estudos foram relatados efeitos adversos, como reações no local da injeção e infecções graves após uso deste fármaco (FRANZETTI *et al.*, 2020). Dessa forma, o anakinra pode representar um tratamento eficaz para a fase hiper inflamatória da COVID-19 (HUET *et al.*, 2020).

### **Auranofina**

A auranofina é uma trietilfosfina contendo ouro e é aprovada pela FDA para tratar artrite reumatoide, além de ter sido investigada sua aplicação terapêutica potencial em várias outras doenças (RODER, C.; THOMSON, M., 2015). Sua propriedade anti-inflamatória funciona através da redução da produção de citocinas e do estímulo à imunidade mediada por células. Foi relatado que este medicamento interfere na sinalização da Interleucina 6, inibindo a fosforilação de JAK1 e STAT3 (HAN *et al.*, 2008).

Para testar seu efeito contra a inflamação na infecção por SARS-COV-2, foram medidos os níveis de citocinas-chave nas células tratadas com auranofina e



dimetilsulfóxido (DMSO) 24 e 48 horas após a infecção. O tratamento com auranofina reduziu a expressão de citocinas em células Huh7. A infecção por SARS-COV-2 resultou em um aumento de 200 vezes na expressão de mRNA da IL-6 48h após a infecção, em comparação com as células infectadas por simulação correspondentes. Em contraste, houve apenas um aumento de 2 vezes na expressão de IL-6 nas células tratadas com auranofina. Os níveis de TNF- $\alpha$  aumentaram 90 vezes nas células tratadas com DMSO 48 horas após a infecção, mas esse aumento estava ausente nas células tratadas com auranofina. Também não foi observado aumento na expressão de IL-1 $\beta$  e NF-kB nas células tratadas com este medicamento (ROTHAN *et al.*, 2020).

### **Baricitinibe**

O baricitinibe (bid) é um inibidor da Janus quinase (anti-JAK) licenciado para o tratamento da artrite reumatoide e possui bons registros de segurança e eficácia (BECHMAN *et al.*, 2019).

Foram avaliados o impacto clínico e a segurança da terapia com baricitinibe combinado com lopinavir-ritonavir em pacientes com pneumonia moderada pela COVID-19. Um total de 12 pacientes hospitalizados consecutivamente entre os dias 16 e 30 de março de 2020 com pneumonia moderada por COVID-19, com idade superior a 18 anos, foram tratados por 2 semanas com comprimidos de baricitinibe (4 mg/dia) adicionados à terapia com ritonavir-lopinavir. Outros 12 pacientes consecutivamente internados no mesmo hospital com o mesmo problema e em tratamento padrão (lopinavir/ritonavir 250 mg/bid e hidroxicloroquina 400 mg/dia / oralmente por 2 semanas), admitidos antes da data do primeiro paciente tratado com baricitinibe, serviram como controle. No geral, no grupo tratado com baricitinibe, todas as características clínicas e os parâmetros da função respiratória melhoraram significativamente tanto na semana 1 quanto na semana 2 em comparação à linha de base. Os valores de Proteína C reativa (PCR) diminuiram significativamente nos mesmos prazos. Com isso, o tratamento com este medicamento foi bem tolerado e



não foram relatados efeitos adversos graves. Dessa maneira, a terapia com baricitinibe pode ser útil porque atua contra uma grande gama de citocinas, limitando assim a tempestade de citocinas associada à COVID-19 (CANTINI *et al.*, 2020).

### **Dexametasona**

Os corticosteroides, como a dexametasona, possuem propriedades anti-inflamatórias por meio da inibição de NF-Kappa B e fatores de transcrição inflamatórios e da promoção de genes anti-inflamatórios, como a interleucina-10 (SELVARAJ *et al.*, 2020).

Recentemente, um ensaio clínico randomizado, denominado *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy* (RECOVERY), investigou se o tratamento com dexametasona previne a morte em pacientes com COVID-19. Neste estudo, 2104 pacientes com COVID-19 grave receberam uma preparação oral (líquido ou comprimidos) ou intravenosa de 6 mg de dexametasona, uma vez ao dia, durante 10 dias. Como resultado, a mortalidade em 28 dias foi significativamente menor no grupo dexametasona do que no grupo de tratamento usual, composto por fármacos como azitromicina, hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, antagonistas da interleucina-6 ou remdesivir. Foram relatadas mortes em 482 de 2.104 pacientes (22,9%) do grupo dexametasona e em 1110 de 4321 pacientes (25,7%) do grupo usual (HORBY *et al.*, 2020), o que representa uma mortalidade 8-26% menor. Mudanças no protocolo de tratamento da COVID-19 logo foram anunciadas com base nesses resultados (RAYMOND; JOSEPH, 2020). No entanto, não houve evidência de que a dexametasona forneceu qualquer benefício para os pacientes que não estavam recebendo suporte respiratório na randomização (HORBY *et al.*, 2020).

### **Eculizumabe**

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humano (hmAb) projetado para se ligar à proteína C5 do complemento com alta afinidade. Evidências mostram que o sistema



complemento é um mediador-chave dos danos nos pulmões durante a infecção por SARS-CoV-2. Assim, o bloqueio de C5 mostra uma ação imunoprotetora e imunorreguladora indireta, podendo ser uma alternativa para o tratamento de pacientes com coronavírus (DIURNO *et al.*, 2020).

Em um estudo, quatro casos de pneumonia pela COVID-19 foram tratados com 4 infusões semanais de eculizumabe de 900 mg, diluído até uma concentração final de 5 mg/ml e administrado por via intravenosa. Todos os pacientes, incluindo uma mulher idosa com hipertensão arterial e doença cardiovascular, mostraram uma melhora clínica acentuada em 48 horas após a primeira administração de eculizumabe (sendo duas no total). Além disso, não foram relatados efeitos adversos. Sendo assim, esses dados preliminares mostram que este anticorpo pode ser importante no tratamento de casos graves de COVID-19, necessitando, porém, da confirmação através de estudos clínicos randomizados com uma amostra maior do que a citada (DIURNO *et al.*, 2020).

### ***Lianhuaqingwen***

A *Lianhuaqingwen* (LH), fórmula da medicina tradicional chinesa, é um medicamento constituído por 13 ervas. Essa fórmula medicinal é utilizada há vários anos no tratamento de gripes sazonais, pelo seu efeito terapêutico em inúmeros vírus, inclusive nos recém-descobertos, como o H7N9 (LIN *et al.*, 2020). Estudos revelaram que a LH é usada no combate à inflamação por desempenhar atividade na regulação das respostas imunes do organismo humano (RUNFENG *et al.*, 2020).

Com isso, foi realizado um estudo clínico a fim de avaliar a ação anti-inflamatória da *Lianhuaqingwen* contra o SARS-CoV-2, utilizando linhagem de células Huh-7. As citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, CCL-2 / MCP-1 e CXCL-10 / IP-10) foram analisadas por meio dos ensaios de RT-qPCR. Assim, os resultados revelaram que as citocinas e quimiocinas avaliadas foram significativamente inibidas,



pelas concentrações de 150, 300 e 600 µg/mL de LH, o que demonstrou sua eficácia em reduzir o processo inflamatório induzido pela COVID-19 (RUNFENG *et al.*, 2020).

Ademais, em um recente relato de caso de um hospital Chinês, foi utilizada a combinação da *Lianhuaqingwen* com o cloridrato de Arbidol em 122 pacientes com casos de COVID-19 confirmados de acordo com as diretrizes de diagnóstico laboratorial recomendadas pela OMS e monitorados de 4 de fevereiro de 2020 a 17 de março de 2020. Com isso, foi observado a inibição do processo inflamatório, decorrente, sobretudo, da LH, em razão de seu papel antiflogístico. Utilizaram-se 4 cápsulas/três vezes ao dia, por 10 a 14 dias. Assim, 98% dos pacientes com sintomas leves foram recuperados com a combinação desses medicamentos (KHAN *et al.*, 2020).

### ***Liu Shen***

A *Liu Shen* (LS) é um medicamento muito conhecido e de venda livre no continente asiático. Ele é utilizado há muito tempo no tratamento da gripe, faringite, caxumba e amigdalite (WANG *et al.*, 2020). Estudos revelaram que a *Liu Shen* possui propriedades farmacológicas com atividades anti-inflamatórias, analgésicas, antibacterianas e imunomoduladoras (MA *et al.*, 2020b).

Com isso, foi realizado um estudo clínico para avaliar a ação anti-inflamatória da Cápsula *Liu Shen* frente a linhagem de células Huh-7 induzidas por SARS-CoV-2, através de ensaios de RT-qPCR e Elisa. Para isso, foram quantificados os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 e IL-8) e a expressão de proteínas relacionadas a via de sinalização NF- $\kappa$ B / MAPK, 48 h após a infecção. Assim, os resultados mostraram que a LS nas concentrações de 2,0, 1,0 e 0,5 µg/mL reduz de forma significativa a expressão das citocinas supracitadas produzidas pelas células Huh-7 infectadas pelo vírus. Além disso, houve o bloqueio da via de



sinalização NF- $\kappa$ B/MAPK pela *Liu Shen*, justificando sua eficácia anti-inflamatória frente à COVID-19 (MA *et al.*, 2020b).

### **Nafamostat**

O nafamostat é um inibidor sintético da serina protease que impede a fusão do vírus e inibe vários sistemas enzimáticos que envolvem a inflamação (KOLLIAS *et al.*, 2020).

Para o teste do nafamostat no tratamento contra a COVID-19, foram escolhidos três pacientes idosos, com mais de 65 anos, que tinham doenças subjacentes conhecidas como fatores de alto risco e que apresentavam pneumonia em progressão mesmo com tratamento antiviral. Esses três pacientes receberam de forma contínua 200 mg de nafamostat com duração diferente nos tratamentos entre os três. Com isso, houve redução dos valores da PCR, além de melhora clínica e radiológica nos resultados dos pacientes com pneumonia e SARS-CoV-2 tratados com este fármaco. Apesar do nafamostat ser considerado um medicamento relativamente seguro, necessita-se de ensaios clínicos randomizados com uma amostra maior (JANG, S; RHEE, J., 2020).

### **Phillyrin**

O *phillyrin* (KD-1) é um componente importante da *Forsythia suspensa*, uma medicina tradicional chinesa usada para tratar pirexias e infecções. O KD-1 tem atividades anti-inflamatórias, antivirais e antioxidantes. Além disso, ele exerce importante função no processo de inflamação pulmonar ao regular citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (MA *et al.*, 2020a).

Sendo assim, foi realizado um estudo clínico a fim de avaliar a ação anti-inflamatória do *phillyrin* contra o SARS-CoV-2, utilizando linhagem de células Huh-7. As citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IP-10 e MCP- 1) e a expressão de proteínas relacionadas à via de sinalização NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B p65, p-NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B $\alpha$  e p-I $\kappa$ B $\alpha$ ) foram analisadas por meio de ensaios de RT-qPCR, 48 h após a infecção. Nas concentrações de 250, 125 e 62,5



$\mu\text{g/mL}$  de KD-1, os resultados mostraram uma significativa diminuição nas citocinas pró-inflamatórias e supressão da via de sinalização NF- $\kappa$ B, demonstrando, assim, eficácia no processo anti-inflamatório da COVID-19 (MA *et al.*, 2020a).

### **Tocilizumabe**

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado utilizado no tratamento de artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil sistêmica (ZHANG *et al.*, 2020b). Este fármaco se liga especificamente a receptores de IL-6 solúveis e ligados à membrana (sIL-6R e mIL-6R, respectivamente), de modo a inibir a transdução de sinal mediada por esses receptores. Como a IL-6 tem um papel importante na resposta imunogênica, o tocilizumabe se mostra como um potente antagonista dessa interleucina (SAHA *et al.*, 2020) e, conseqüentemente, ascende como promissor para o tratamento da COVID-19.

Em um ensaio clínico na China, 21 pacientes foram incluídos por preencherem os critérios para COVID-19 grave ou crítica, que foram os seguintes: falta de ar; frequência respiratória  $> 30$  bpm; saturação de oxigênio  $< 93\%$  em repouso; ou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg. A primeira dose de tocilizumabe foi de 4 a 8 mg/kg de peso corporal. Em casos de febre dentro de 12 horas, foi administrada uma dose adicional, igual à anterior. Sendo assim, dezoito pacientes receberam apenas uma dose e três receberam a dose adicional por persistência da febre (XU *et al.*, 2020). Após alguns dias de tratamento, a temperatura corporal dos 21 pacientes, que estavam com febre, foi normalizada e todos os outros sintomas melhoraram de forma significativa. Além disso, o exame laboratorial mostrou que a proporção de linfócitos do sangue periférico e de PCR voltou ao normal. Ademais, não foram relatadas reações adversas. No entanto, uma inadequação do estudo é que apenas o nível de IL-6 no sangue periférico antes do tratamento foi relatado (ZHANG *et al.*, 2020b), não havendo como afirmar se o fármaco poderia agir por outros mecanismos. Dessa forma, este estudo demonstra que o tocilizumabe pode ter boa eficácia para pacientes no início do

estágio grave da COVID-19. Contudo, deve-se aguardar os resultados de ensaios clínicos randomizados em andamento para uma conclusão mais segura (XU *et al.*, 2020).

**Quadro 1** – Características dos estudos sobre os fármacos analisados

Nome do medicamento	Protocolo experimental	Testes em animais e/ou linhagem de células e/ou humanos	Mecanismo anti-inflamatório do medicamento testado	Resultado	País	Referência
Anakinra	Estudo de coorte retrospectivo com 96 pacientes internados com pneumonia bilateral grave relacionada a COVID-19	Testes em humanos	Neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 alfa e beta por meio da ligação competitiva com o receptor de tipo I da IL-1	Reduziu a necessidade de ventilação mecânica invasiva na UTI e a mortalidade dos 52 pacientes tratados com este medicamento	França	HUET <i>et al.</i> , 2020
Auranofina	Análise dos níveis de citocinas-chaves nas células tratadas com auranofina 24 e 48h após a infecção por SARS-COV-2 através de ensaios de RT-qPCR	Linhagem de células Huh-7	Interfere na sinalização da Interleucina 6 (IL-6) inibindo a fosforilação de JAK1 e STAT3.	Inibiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ e NF-kB e IL-6), induzidas por SARS-CoV-2	Georgia	ROTHAN <i>et al.</i> , 2020



Baricitinibe combinado com lopinavir-ritonavir	Ensaio clínico com 12 pacientes com pneumonia moderada por COVID-19	Testes em humanos	Limita as respostas pró-inflamatórias elevadas de citocina/quimiocina associadas à COVID-19 através da inibição da Janus quinase (anti-JAK)	Melhorou os parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo que nenhum dos pacientes necessitou de apoio na UTI e a maioria recebeu alta	Itália	CANTINI <i>et al.</i> , 2020
Dexametasona	Ensaio clínico randomizado com 6.425 pacientes com COVID-19	Testes em humanos	Inibe o NF-Kappa B, fatores de transcrição inflamatórios e também promove genes anti-inflamatórios como a interleucina-10	Reduziu de 8 - 26% a mortalidade dos pacientes tratados com dexametasona, sobretudo os que recebiam suporte respiratório	Reino Unido	HORBY <i>et al.</i> , 2020
Eculizumabe	Relato de caso de 4 pacientes internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo	Testes em humanos	Limita os processos inflamatórios por meio da ligação com a proteína C5 do complemento com alta afinidade	Reduziu os marcadores inflamatórios e os níveis séricos de proteína C reativa de todos os pacientes, que apresentaram uma melhora clínica significativa	Itália	DIURNO <i>et al.</i> , 2020
<i>Lianhuaqingwen</i> isolada/combinada com cloridrato de Arbidol	Análise dos níveis de citocinas e quimiocinas nas células tratadas com <i>Lianhuaqingwen</i> através de	Linhagem de células Huh-7 / Testes	Inibe a liberação de TNF- $\alpha$ , L-6, CCL-2/MCP-1 e CXCL-10/IP-10, decorrentes da	Inibiu a expressão das citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, CCL-2 / MCP-1 e CXCL-10 / IP-10) e quimiocinas induzidas por SARS-CoV-2 de	China	RUNFEN G <i>et al.</i> , 2020

	ensaios de RT-qPCR / Relato de caso de 122 pacientes com COVID-19	em Humanos	exposição ao SARS-COV-2	maneira dependente da concentração / Recuperação de 98% dos pacientes com sintomas leves		KHAN <i>et al.</i> , 2020
<i>Liu Shen</i>	Análise dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e da expressão das principais proteínas relacionadas à via de sinalização NF-κB / MAPK, nas células tratadas 48 h após a infecção SARS-COV-2, através de ensaios de RT-qPCR e ELISA	Linhagem de células Huh-7	Inibe a atividade de NF-κB/via de sinalização MAPK	Inibiu a expressão regulada de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α, IL-1β, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 e IL-8) induzidas por SARS-CoV-2 de maneira dependente da concentração	China	MA <i>et al.</i> , 2020
Nafamostat	Relato de caso de 3 pacientes com pneumonia por COVID-19	Testes em humanos	Inibe a apoptose, a produção de óxido nítrico e de interleucinas IL-6 e IL-8	Melhorou os parâmetros clínicos e radiológicos dos pacientes com pneumonia por COVID-19 tratados com nafamostat	Coréia do Sul	JANG; RHEE, 2020
<i>Phillyrin</i>	Análise dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e da expressão de proteínas relacionadas a via de	Linhagem de células Huh-7	Inibe a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB) e diminui as citocinas pró-	Inibiu a inflamação induzida pelo vírus através da modulação da via NF-κB 48 h após a infecção	China	MA <i>et al.</i> , 2020



	sinalização NF- $\kappa$ B através de ensaios de RT-qPCR		inflamatórias	em células Huh-7 infectadas por SARS-CoV-2		
Tocilizumab	Ensaio clínico com 21 pacientes que preenchiam os critérios para COVID-19 grave ou crítica	Testes em humanos	Inibe a transdução de sinal mediada por sIL-6R e mIL-6R através de sua ligação específica com os receptores de IL-6 (solúveis e de membrana)	Reduziu a temperatura corporal de todos os 21 pacientes, que apresentavam febre, e melhorou todos os outros sintomas	China	ZHANG <i>et al.</i> , 2020

## 5. CONCLUSÃO

Este trabalho visou mostrar alternativas estudadas para tratar o processo inflamatório decorrente da COVID-19, visto que este fenômeno causa inúmeros óbitos em todas as faixas etárias, exige inúmeras internações e prejudica o sistema de saúde por conta da ocupação demasiada de leitos.

Assim, o estudo evidenciou que a utilização destes medicamentos com efeitos anti-inflamatórios demonstrou eficácia no tratamento do processo de inflamação pela infecção viral, visto que seus mecanismos se mostraram promissores contra a COVID-19. Entretanto, torna-se essencial a realização de estudos mais robustos com outros fármacos para expandir ainda mais as alternativas medicamentosas contra essa doença. Diante do exposto, o trabalho torna-se importante para promover uma ótica mais abrangente dos profissionais da saúde, sobretudo em torno das opções medicamentosas a serem consideradas no tratamento do processo inflamatório causado pelo SARS-CoV-2, proporcionando, assim, melhorias nos sistemas de saúde, como a redução no tempo de internação e no número de complicações.



## 6. REFERÊNCIAS

BECHMAN, K. et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, England, v. 58, n. 10, p. 1755-1766, 2019.

CANTINI, F. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. **The Journal of Infection**, Italy, 2020.

CASAGRANDE, M. et al. The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. **Sleep Medicine**, Italy, v.75, p. 12-20, 2020.

COSTELA-RUIZ, V. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, Spain, 2020.

DASTAN, F. et al. Promising Effects of Tocilizumab in COVID-19: A Non-Controlled, Prospective Clinical Trial. **International Immunopharmacology**, Iran, p. 106869, 2020.

DIURNO, F. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Italy, v. 24, p. 4040-4047, 2020.

FILOCAMO, G. et al. Use of anakinra in severe COVID-19: A case report. **International Journal of Infectious Diseases**, Italy, v. 96, p. 607-609, 2020.

FRANZETTI, M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report. **International Journal of Infectious Diseases**, Italy, v. 97, p. 215-218, 2020.

HAN, S. et al. Auranofin inhibits overproduction of pro-inflammatory cytokines, cyclooxygenase expression and PGE 2 production in macrophages. **Archives of pharmacal research**, South Korea, v. 31, n. 1, p. 67-74, 2008.

HE, F. et al. Coronavirus disease 2019: What we know? **Journal of Medical Virology**, China, 2020.

HORBY, P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. **The New England Journal of Medicine**, England, 2020.

HUET, T. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. **The Lancet Rheumatology**, France, v. 2, p. 393-400, 2020.

JANG, S; RHEE, J. Three cases of treatment with Nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy. **International Journal of Infectious Diseases**, South Korea, 2020.

KHAN, S. et al. COVID-19: Clinical aspects and therapeutics responses. **Saudi Pharmaceutical Journal**, China, v. 28, 2020.

KOLLIAS, A. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. **British journal of haematology**, Greece, v. 189, n. 5, p. 846-847, 2020.



- LARA, P.; BURGOS, J.; MACIAS, D. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, China, v. 23, p. 27-29, 2020.
- LAURENCE, J. et al. Anti-complement C5 therapy with eculizumab in three cases of critical COVID-19. **Clinical Immunology**, USA, v. 219, 2020.
- LIN, L. et al. Efficacy of lianhuapingwen granules in the management of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. **American Journal of Otolaryngology**, China, v. 41, 2020.
- MA, Q. et al. Liu Shen capsule shows antiviral and anti-inflammatory abilities against novel coronavirus SARS-CoV-2 via suppression of NF- $\kappa$ B signaling pathway. **Pharmacological Research**, China, v. 158, 2020b.
- MA, Q. et al. Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway. **Phytomedicine**, China, 2020a.
- MUÑOZ-JIMÉNEZ, A.; RUBIO-ROMERO, E.; DE LA FUENTE, J. L. M. Propuesta de uso de anakinra en el distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19. **Reumatología Clinica**, Spain, 2020.
- QIU, H. et al. Using the internet search data to investigate symptom characteristics of COVID-19: A big data study. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, China, 2020.
- RAYMOND, J.; JOSEPH, V. Dexamethasone in the management of covid -19. **BMJ**, USA, 2020.
- RODER, C.; THOMSON, M. Auranofin: repurposing an old drug for a golden new age. **Drugs in R&D**, Australia, v. 15, n. 1, p. 13-20, 2015.
- ROTHAN, H. et al. The FDA-approved gold drug Auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. **Virology**, USA, v. 547, p. 7-11, 2020.
- RUNFENG, L. et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Pharmacological Research**, China, v. 156, 2020.
- SAHA, A. et al. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. **Archives of Medical Research**, 2020.
- SELVARAJ, V. et al. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. **Rhode Island Medical Journal**, USA, vol 103, p. 39-43, 2020.
- SINHA, P. et al. Early administration of Interleukin-6 inhibitors for patients with severe Covid-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. **International Journal of Infectious Diseases**, USA, v. 99, p. 28-33, 2020.
- WANG, J. et al. Target lipidomics approach to reveal the resolution of inflammation induced by Chinese medicine combination in Liu-Shen-Wan against realgar overexposure to rats. **Journal of Ethnopharmacology**, China, v. 249, 2020.



- XU, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, China, v. 117, n. 20, p. 10970-10975, 2020.
- YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, Spain, v. 94, p. 91-95, 2020.
- ZHANG, C. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **International Journal of Antimicrobial Agents**, China, v. 55, 2020b.
- ZHANG, C. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. **International journal of antimicrobial agents**, China, v. 55, p. 105954, 2020a.

**Received:** 03 September 2020

**Accepted:** 20 September 2020

**Published:** 02 April 2021