

## PRINCIPAIS INFEÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E RESPECTIVO TRATAMENTO – PARTE 2

Os dados epidemiológicos e a resistência aos antifúngicos dependem das características dos doentes e da localização geográfica, sendo

conveniente, em todas as Infecções Fúngicas Invasivas (IFI), realizar a identificação das espécies de todos os isolados e testes de susceti-

bilidade antifúngica, de modo a identificar a epidemiologia local e a utilizar a terapia mais adequada em cada instituição.<sup>1</sup>

Fungo	Fármacos Antifúngicos									
	AMB	5FC	FLU	ITR	ISV	POS	VRC	AND	CSP	MCF
<i>Candida albicans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Candida glabrata</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Candida parapsilosis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Candida tropicalis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Candida krusei</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Candida lusitanae</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus fumigatus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus flavus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus terreus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus nidulans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus niger</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus lentulus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Cryptococcus neoformans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Mucorales</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Fusarium spp</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Scedosporium spp</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 1 - Padrões de suscetibilidade das espécies de fungos aos fármacos antifúngicos.

Legenda: AMB – anfotericina B; 5FC – flucitosina; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; ISV – isavuconazol; POS – posaconazol; VRC – voriconazol; AND – anidulafungina, CSP – caspofungina; MCF – micafungina.

■ - suscetível; ■ - suscetibilidade intermédia; ■ - resistente.

Adaptado de 2,3

## CANDIDÊMIA E CANDIDÍASE INVASIVA (CI)

A maioria das candidíases invasivas têm uma origem endógena, a partir de uma colonização prévia do aparelho digestivo por estes fungos. A infecção sistêmica depende tanto dos fatores de virulência da *Candida* (capacidade de adesão às células, transformação morfológica levedura-micélio, produção de enzimas como proteases e fosfolipases), como das condições subjacentes do doente. A morfologia da *Candida* é tipicamente leveduriforme e a infecção sistêmica é a forma mais comum da infecção, sendo cada vez mais uma importante infecção nosocomial, quer em adultos, quer em crianças em Unidades de Cuidados Intensivos, estando associada a uma substancial morbidade e mortalidade.<sup>4</sup> A presença de espécies de *Candida* no sangue descreve o termo candidemia e associa-se não só a um aumento da mortalidade entre a 25 e 30%, mas também a um maior tempo de internamento e maiores custos.<sup>5-7</sup>

Candidíase invasiva (CI) é definida pela disseminação hematogénica para várias vísceras (por exemplo, olhos, rins, válvulas cardíacas, cérebro). A CI engloba uma grande variedade de doenças invasivas e graves, que incluem a candidemia, a candidíase disseminada, a peritonite, a endocardite, a endoftalmite e a meningite, excluindo formas menos graves (como por exemplo a candidíase orofaríngea e a esofágica). A sua incidência no doente crítico tem aumentado de um modo significativo nas últimas décadas. As principais espécies identificadas de *Candida* spp. são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* e *C. guilliermondii*.<sup>5,6</sup> No passado, a CI era associada principalmente à *C. albicans*, no entanto, nos últimos anos, tem-se verificado um aumento crescente da prevalência de estirpes não albicans.<sup>8-14</sup> A taxa de mortalidade relaciona-se com a espécie de *Candida* spp.: *C. albicans* de 15 a 35%, *C. tropicalis* e *C. glabrata* de 40 a 70% e *C. parapsilosis* de 10 a 15%.<sup>15</sup>

Consideram-se os seguintes fatores de risco para candidemia: idade avançada, diabetes mellitus, uso de cateteres venosos centrais, recurso a ventilação mecânica, uso de antibióticos de largo espectro, necessidade de nutrição parentérica, cirurgia abdominal major, presença de colonizações múltiplas, uso inadequado de azóis em regimes profiláticos, imunossupressão, doentes com índice APACHE II elevado (> 30%), neutropenia prolongada, insuficiência renal ou necessidade de hemodiálise, queimaduras muito extensas ou ainda pancreatite aguda.<sup>16-18</sup>

As manifestações clínicas da candidemia variam de febre baixa a um quadro de sepsis, semelhante à infecção bacteriana grave, o que

dificulta o diagnóstico. Na suspeita de CI, no exame físico, deverão pesquisar-se lesões oculares características (coriorretinite, com ou sem vitrite), lesões na pele e, menos comumente, abscessos musculares. No caso de doentes com evidências focais (como lesões de pele ou envolvimento do parênquima) deve ser realizada biópsia para coloração, cultura e avaliação por histopatologia.<sup>19-21</sup> As hemoculturas devem ser obtidas em todos os doentes com suspeita de candidemia, uma vez que o padrão para o seu diagnóstico é uma hemocultura positiva, no entanto, a obtenção do resultado é morosa. A pesquisa do  $\beta$ -D-Glucano (constituente da parede celular fúngica da grande maioria dos fungos) e a deteção de ADN de *Candida* spp. por PCR (*Polymerase Chain Reaction*), são técnicas que foram desenvolvidas para diminuir o tempo de identificação.<sup>22-24</sup>

Em doentes com CI as hemoculturas podem ser negativas e o diagnóstico, nesses casos, é frequentemente baseado na suspeita clínica.<sup>19,25</sup> O isolamento de *Candida* de uma cultura de sangue periférico único ou de uma cultura de cateter venoso central única, define candidemia. O isolamento de *Candida* em culturas de vigilância no doente assintomático implica sempre tratamento. No entanto, o isolamento de *Candida* nas secreções respiratórias nunca deve ser tratado, devendo ser interpretado como uma colonização. Já a deteção no soro ou plasma do  $\beta$ -D-Glucano pode levar à ponderação de tratamento, dependendo do contexto clínico. Foi, então, definida estratégia que auxilia na determinação do risco de CI no doente crítico, tendo-se desenvolvido scores (Índice de colonização de Pittet, *Score de Candida*, *Score de Ostrosky Zeichner*), que assistem na decisão de início de tratamento antifúngico.<sup>26,27</sup> A escolha do antifúngico no tratamento da CI depende sobretudo de dois fatores: da espécie de *Candida* envolvida e do hospedeiro (foco de infecção, estabilidade hemodinâmica, disfunção orgânica e terapêutica concomitante).

O início de terapêutica antifúngica, recomendado e com elevado grau de evidência, deverá ser com uma equinocandina (caspofungina com dose de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/dia; micafungina 100 mg/dia; anidulafungina com dose de carga de 200 mg, seguida de 100 mg/dia). A anfotericina B lipossómica ou o voriconazol são recomendações de segunda linha. A anfotericina B em formulação lipídica (3 a 5 mg/kg IV diariamente) é uma alternativa em caso de intolerância, disponibilidade limitada ou resistência a outro antifúngico. No entanto, no caso de doentes neutropénicos, a anfotericina B em formulação lipídica não é uma

alternativa atrativa, devido ao seu potencial tóxico. O fluconazol intravenoso ou oral é recomendado em terceira linha (exceto para *C. parapsilosis*) ou em alternativa a uma equinocandina como terapêutica inicial, em doentes selecionados, tais como os que não estão em estado crítico ou sem probabilidade de terem uma espécie de *Candida* resistente a fluconazol. A dose recomendada é 800 mg (12 mg/kg/dia como dose de carga), seguida de 400 mg (6 mg/kg/dia).

A transição de uma equinocandina para fluconazol (geralmente num período entre 5 a 7 dias), é recomendada em doentes que estão clinicamente estáveis, que têm isolamentos sensíveis a fluconazol, com possibilidade de controlo de amostras, com manutenção de culturas negativas após repetição de análise sanguínea e após o início de terapêutica antifúngica.<sup>14,28</sup> Na infecção por *C. glabrata*, a transição deverá ser para a dose mais alta de fluconazol (800 mg | 12 mg/kg), por via oral, diariamente. Caso se verifique sensibilidade ao voriconazol, poderá também transitar-se para esse regime, com 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg) por via oral, duas vezes ao dia. No caso de doentes neutropénicos a transição para fluconazol 400 mg (6 mg/kg/dia) oral ou voriconazol 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg) por via oral, duas vezes ao dia, pode ser usada em doentes com neutropenia persistente e clinicamente estáveis, desde que exista sensibilidade documentada a fluconazol e voriconazol. Nalgumas situações poderá ser necessário aumentar a cobertura a outras classes de fungos, pelo que se recomenda voriconazol 400 mg por via oral (ou 6 mg/kg IV) duas vezes dia, em duas administrações (dose de carga), seguido de 200 a 300 mg por via oral (ou 3 a 4 mg/kg IV) duas vezes dia.<sup>14,29</sup>

Em todos os doentes com candidemia é fundamental a realização de fundoscopia na primeira semana de tratamento, a repetição periódica de hemoculturas para documentar a erradicação da *Candida* spp. da corrente sanguínea e a execução de um ecocardiograma. Quando se presume que a fonte é o CVC, este deve ser removido tão cedo quanto possível.

Perante a ausência de complicações metastáticas, a terapêutica antifúngica deve ser suspensa 14 dias após a resolução dos sinais e sintomas atribuídos à infecção e negatização das hemoculturas. Esta recomendação baseia-se nos resultados dos diferentes estudos prospetivos aleatorizados, em que esta estratégia foi utilizada com sucesso, sem aumento significativo das complicações ou das recidivas.<sup>30-35</sup>

A duração do tratamento é independente

do antifúngico utilizado, mas não em relação ao foco. Assim, por exemplo, nos casos de endocardite fúngica, a terapêutica deve ser mantida durante pelo menos 6 semanas após a substituição valvular. Já nas infecções do Sistema Nervoso Central, os antifúngicos devem ser mantidos até resolução dos sinais e sintomas, das alterações do Líquido Cefalorraquidiano e desaparecimento das alterações radiológicas.<sup>14</sup>

## ASPERGILOSE INVASIVA (AI)

A aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais comum em doentes imunossuprimidos, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesta população.<sup>36,37</sup> É causada pela inalação de esporos de *Aspergillus spp.*, um fungo filamentosos de distribuição universal na natureza e, embora a exposição a *Aspergillus spp.* seja frequente, a doença invasiva é muito invulgar, devido à imunocompetência dos hospedeiros. O *Aspergillus fumigatus* é a espécie mais comum na origem da infecção, no entanto, outras espécies também poderão ser a causa da doença, mas de forma mais rara, como *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*.<sup>38</sup>

As condições subjacentes do doente podem comprometer a resposta imune, quer pulmonar quer sistêmica, à inalação de esporos das espécies de *Aspergillus*.<sup>38</sup> Desta forma, os principais fatores de risco incluem neutropenia severa e prolongada (< 500 neutrófilos mm<sup>3</sup> >10 dias) e o uso de terapêutica corticoide em dose elevada (0,3 mg/kg/dia corticoide ≥ 3 semanas nos 60 dias anteriores). Poderão ainda constituir fatores de risco a doença hematológica maligna, o transplante de células hematopoiéticas ou de órgão sólido (nomeadamente transplante pulmonar) e imunossupressão adquirida ou congênita.<sup>39,40</sup>

A AI surge mais frequentemente no trato respiratório após a inalação de esporos, no entanto, de forma menos comum, a doença pode ocorrer no trato gastrointestinal ou por inoculação direta na pele. Assim, a AI mais frequente é a doença pulmonar, na forma aguda, cavitária crónica ou necrotizante crónica. Histopatologicamente, a AI é caracterizada pela progressão da infecção nos tecidos, com invasão vascular e subsequente trombose, hemorragia e necrose, que está associada ao angiotropismo do *Aspergillus spp.* Na presença de doença angioinvasiva, o *Aspergillus spp.* poderá disseminar-se e ocorrer infecção extrapulmonar, podendo resultar em aspergilose do sistema nervoso central, osteomielite, endoftalmite, rinossinuíte, aspergilose cutânea ou gastrointestinal. A infecção disseminada fulminante é associa-

da a um mau prognóstico.<sup>38</sup>

Uma gestão eficaz da AI inclui estratégias para otimizar a prevenção, diagnóstico rápido, tratamento antifúngico precoce e, em alguns casos, imunomodulação e cirurgia.<sup>38</sup> O diagnóstico precoce da AI é um desafio e deverá basear-se na integração de todos os dados da clínica, radiológicos e microbiológicos, avaliando ainda, os fatores de risco.<sup>31,41</sup> As manifestações clínicas são inespecíficas, como tosse, febre, dor torácica ou dor pleurítica, dispneia e hemoptises. Na imagiologia, a radiografia de tórax é insensível na deteção dos primeiros estádios de doença pulmonar. A tomografia axial computadorizada (TAC) geralmente demonstra lesões focais e infiltrados pulmonares difusos nodulares (com ou sem cavitação), variável de acordo com a progressão da doença, mas que são comuns a outras infecções pulmonares.<sup>9,42</sup> Devido à inespecificidade da clínica e da imagiologia, recorre-se à pesquisa de biomarcadores séricos ou no lavado broncoalveolar (pesquisa de galactomanano ou teste de PCR) e de *Aspergillus spp.* no exame cultural da expetoração, de forma a integrar todos os dados obtidos e formar um diagnóstico presumível.<sup>39</sup>

Estão disponíveis três classes de antifúngicos para o tratamento da aspergilose: polienos, azóis e equinocandinas.

Como terapia antifúngica inicial é indicado em monoterapia o voriconazol, com dose de carga 6 mg/kg intravenoso a cada 12 h durante duas administrações, seguido de 4 mg/kg intravenoso a cada 12 h. Deve-se considerar a transição para administração oral, se tolerada, na dose de 200 a 300 mg (ou 3 a 4 mg/kg) a cada 12 h. Dado que o voriconazol apresenta um perfil farmacocinético muito variável, devido a polimorfismos farmacogenéticos e/ou interações farmacológicas, de forma a maximizar a eficácia e a minimizar efeitos adversos, deverá ser efetuada a monitorização sérica três a cinco dias após o início do tratamento, tendo como alvo o nível sérico mínimo de 1,5 a 5 mg/L.<sup>36,43</sup>

O tempo de tratamento recomendado será até resolução ou estabilização das manifestações clínicas e radiológicas, que se considera como mínimo de 6 a 12 semanas, dependendo do grau ou duração da imunossupressão, local da doença e resposta à terapêutica.<sup>36</sup> Doentes imunossuprimidos poderão necessitar de tratamento mais prolongado.<sup>38</sup> Em doentes com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min está aconselhada a terapêutica oral, uma vez que estes doentes, sob terapêutica intravenosa com voriconazol, apresentam acumulação do excipiente ciclodextrina,

que é potencialmente nefrotóxico em altas concentrações.<sup>3</sup> O posaconazol e o isavuconazol são alternativas em doentes em que há contra-indicação para o voriconazol ou quando ocorrem efeitos adversos marcados, como alucinações e efeitos visuais, efeitos neurológicos, hepatotoxicidade, alterações dermatológicas e efeitos cardiovasculares (aumento do intervalo QT). No caso do posaconazol, as doses a utilizar serão 300 mg a cada 12 h durante duas administrações e depois 300 mg/dia. No caso do isavuconazol, 200 mg a cada 8 horas durante 6 doses e depois 200 mg/dia.<sup>38</sup> Ambos demonstraram ser tão eficazes como o voriconazol e melhor tolerados em ensaios aleatorizados, no entanto, a experiência clínica com estes fármacos ainda é limitada.<sup>44,45</sup>

Na suspeita de infecção fúngica invasiva, mas em que o diagnóstico de AI ainda não foi estabelecido, particularmente em doentes que efetuaram recentemente terapêutica com voriconazol ou outro azol, é recomendado o tratamento empírico, até estabelecimento do diagnóstico, com a formulação lipossómica de anfotericina B 3-5 mg/kg/dia, de forma a conferir atividade antifúngica contra *Aspergillus spp.* resistentes aos azóis e outros fungos, como *Mucorales*. Estes fármacos, no entanto, apresentam risco de nefrototoxicidade e apenas estão disponíveis em formulação intravenosa.

No caso de doentes com AI refratária ou progressiva grave poderá considerar-se a terapêutica combinada de voriconazol e uma equinocandina, mas os dados disponíveis são limitados, devendo o risco-benefício ser avaliado caso a caso.<sup>37</sup>

É neste contexto, em que a anamnese e os meios complementares de diagnóstico e terapêutica não indicam, objetivamente, a melhor abordagem clínica a adotar, que o farmacêutico poderá assumir particular relevância, devendo, para o efeito, ser conhecedor da epidemiologia e do perfil de resistências da instituição/região, promover o conhecimento e investigação, e realizar a monitorização farmacocinética que melhor permita aferir a individualização da terapêutica selecionada, acompanhando e vigiando a evolução dos doentes.

ANA LUÍSA PEREIRA

INÊS RESENDE

PEDRO M. SOARES

Serviços Farmacêuticos do

Centro Hospitalar Universitário São João

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes Á, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4(6): 1261-80. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S3994>.
2. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016; 30(1): 51-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>.
3. Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cassir N, Leone M. Choosing the Right Antifungal Agent in ICU Patients. *Adv Ther* [Internet]. 2019; 36(12): 3308-20. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01115-0>.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(1): 133-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348(16): 1546-54. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
6. Bartlett JG. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Infect Dis Clin Pract*. 2004; 12(6): 376. doi: 10.1086/421946.
7. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10): 1455-60. doi: 10.1086/497138.
8. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al.  $\beta$ -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2): 199-205. DOI: 10.1086/421944.
9. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan Assay as an Aid to Diagnosis of Fungal Infections in Humans. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 654-9. DOI: 10.1128/JCM4312.5957-5962.2005.
10. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections - A study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12): 1864-70. <https://doi.org/10.1086/588295>.
11. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan and Its Relationship to Invasive Candidiasis in the Surgical Intensive Care Unit Setting. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(1): 58-61. DOI: 10.1128/JCM.01240-10.
12. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice: An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(5): 535-50. DOI: 10.1164/rccm.201906-1185ST.
13. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al.  $\beta$ -Glucan Antigenemia Anticipates Diagnosis of Blood Culture-Negative Intraabdominal Candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(9): 1100-9. DOI: 10.1164/rccm.201211-2069OC.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
15. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(5): 1162-76. DOI: 10.1093/jac/dkt508.
16. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang R Bin, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis*. 2005; 5: 1-5. DOI: 10.1186/1471-2334-5-22.
17. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: An updated approach to an old enemy. *Crit Care* [Internet]. 2016; 20(1): 4-9. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1313-6>. DOI: 10.1186/s13054-016-1313-6.
18. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, Ostrosky-Zeichner L, Zaoutis T, Thompson GR, et al. Core recommendations for antifungal stewardship: a statement of the mycoses study group education and research consortium. *J Infect Dis*. 2020; 222: S175-98. DOI: 10.1093/infdis/jiaa394.
19. Kauffman CA. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. UpToDate®. Topic last updated: Jan 18, 2022. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
20. Gherma M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(1): 247-8. DOI: 10.1128/JCM.01241-08.
21. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Gherma M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans*/*Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(1): 50-5. DOI: 10.1128/JCM.01385-07.
22. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(1): 25-31. DOI: 10.1086/504810.
23. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(3): 613-8. DOI: 10.1093/jac/dkm212.
24. Kourkoumpetis TK, Fuchs BB, Coleman JJ, Desalermos A, Mylonakis E. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1322-31. DOI: 10.1093/cid/cis132.
25. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the missing 50% of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): 1284-92. DOI: 10.1093/cid/cit006.
26. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006; 34(3): 730-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
27. Ostrosky-Zeichner L, Soble C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(4): 271-6. DOI: 10.1007/s10096-007-0270-z.
28. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039.
29. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESCMID/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019 Jun; 45(6): 789-805. doi: 10.1007/s00134-019-05599-w.
30. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Horst C, Edwards JE, et al. A Randomized trial comparing Fluconazole with Amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med*. 1994; 331: 1325-30. DOI: 10.1056/NEJM19941173312001.
31. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369(9572): 1519-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9.
32. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356(24): 2472-82. DOI: 10.1056/NEJMoa066906.
33. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: Six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(1): 150-6. DOI: 10.1128/JCM.01901-07.
34. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(10): 1221-8. DOI: 10.1086/374850.
35. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscogli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366(9495): 1435-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67490-9.
36. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
37. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Hyung WK, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(6): 797-802. DOI: 10.7326/M13-2508.
38. Patterson TF. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. UpToDate®. Topic last updated: Jan 12, 2022. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
39. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Badley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
40. Koulenti D, Vogelzang D, Blot S. What's new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2014; 40(5): 723-6. doi: 10.1007/s00134-014-3254-3.
41. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24: e1-38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
42. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 125-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>.
43. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(11): 1481-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.037>.
44. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramirez Sánchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2021; 397(10273): 499-509. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00219-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00219-1).
45. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10020): 760-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)10159-9.

# ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA TERAPÊUTICA CONTRA A COVID-19 – ATUALIZAÇÃO

## INTRODUÇÃO

Os coronavírus têm sido uma ameaça recorrente à saúde pública, não só com o SARS-CoV-2 como agente etiológico da doença que causou a atual pandemia, mas também como causa de duas outras epidemias nas últimas décadas: SARS-CoV-1 em 2003; MERS-CoV em 2012.<sup>1</sup> No passado, o SARS-CoV-1 provocou uma epidemia que resultou em mais de 8 000 infecções e mais de 770 mortes, com uma taxa de letalidade global calculada em de cerca de 10%, mas que chegou a exceder os 50% em pessoas com mais de 60 anos de idade.<sup>1,2</sup> O surto teve início em Guangdong, na China, disseminando-se por muitos outros países da América do Norte, Europa, Sudeste Asiático e África do Sul.<sup>1</sup> Nove anos mais tarde, foi identificado no Médio Oriente outro coronavírus, o MERS-CoV, com uma taxa de letalidade global de cerca de 35%.<sup>1,3,4</sup>

Nos últimos dois anos, a pandemia por SARS-CoV-2 tem sido uma preocupação de saúde pública à escala global. Desde dezembro de 2019 que foram documentadas mais de 484 milhões de infecções, com cerca de 6 milhões de mortes em todo o mundo.<sup>5</sup> Para fazer frente à pandemia, o desenvolvimento e a descoberta de vacinas seguras e eficazes contra a COVID-19 têm sido das maiores preocupações da comunidade científica a nível mundial. À data de 29 de março de 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima a existência de 153 vacinas em fase de desenvolvimento clínico, cerca de mais 72 vacinas comparativamente com o mês de março do ano transato, e de 196 vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico.<sup>6</sup> Atualmente, existem 5 vacinas com autorização condicional de comercialização na União Europeia, após parecer positivo da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), e 10 vacinas com avaliação concluída para utilização de emergência pela OMS.<sup>7,8</sup> Mundialmente, estima-se que já tenham sido administradas mais de 11 mil milhões de doses de vacinas contra a COVID-19, com cerca de 64,4% da população mundial com pelo menos uma dose. Nos países em desenvolvimento este valor é, contudo, muito inferior, de apenas cerca de 14,5%.<sup>9</sup>

Ao longo destes dois anos, vários outros medicamentos têm também sido desenvolvidos e utilizados como profilaxia e tratamento da COVID-19, tais como corticosteroides, imunomoduladores, anticorpos monoclonais contra mediadores do sistema imunitário (ex. IL-6) ou contra componentes do SARS-CoV-2, entre outros.

Apesar do esforço realizado pela ciência no desenvolvimento de novas abordagens farma-

cológicas na terapêutica contra a COVID-19, as diferentes mutações do vírus SARS-CoV-2 que têm surgido, têm afetado o seu comportamento, quanto à transmissibilidade, patogenicidade e capacidade de escape imunológico, afetando também a efetividade das vacinas e de outros medicamentos utilizados, apresentando-se como um verdadeiro desafio à ciência.<sup>10-12</sup>

## 1. VACINAS CONTRA A COVID-19

Tradicionalmente, o desenvolvimento de uma nova vacina pode demorar cinco, dez ou mais anos. No entanto, o cenário pandémico e a urgência de gerar uma resposta contra o SARS-CoV-2 revolucionaram as metodologias para a disponibilização de vacinas.<sup>13</sup>

Para dar resposta a esta problemática, o desenvolvimento de vacinas foi acelerado em todo o mundo. Esta adaptação foi fruto da aplicação dos vastos conhecimentos científicos adquiridos ao longo dos anos em matéria de desenvolvimento de vacinas. Para o efeito, destaca-se um novo instrumento regulamentar utilizado pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para acelerar a avaliação de um medicamento promissor no decorrer de uma emergência de saúde pública, e que apresentou um impacto muito importante na disponibilização antecipada de vacinas contra a COVID-19.<sup>14</sup> Nesta metodologia, o CHMP revê os dados à medida que estes vão sendo disponibilizados e entregues pelas empresas. O início da *rolling review* significa que o Comité iniciou a avaliação dos primeiros dados sobre a vacina, mas não implica que se possa ainda chegar a uma conclusão sobre a segurança e eficácia do medicamento, uma vez que muitos resultados ainda serão apresentados. Uma *rolling review*, uma vez concluída poderá dar lugar a um pedido formal de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Posteriormente, a Comissão Europeia decidirá então se aprova a autorização, considerando a análise científica do CHMP. Finalmente, após o processo concluído, as autoridades nacionais decidem sobre a inclusão da vacina recentemente aprovada nas suas estratégias de vacinação.

No contexto do desenvolvimento de uma vacina, tal como de qualquer outro medicamento, terão de ser garantidas a sua eficácia, segurança e qualidade. Embora um dos fatores cruciais no desenvolvimento da vacina contra a COVID-19 seja a eficácia, a garantia da segurança é de importância elementar para o estabelecimento de uma relação positiva de benefício-risco, pelo que seguiu os princípios

padrão delineados nos documentos de orientação da EMA.<sup>15</sup>

A eficácia e a segurança das vacinas são avaliadas em ensaios clínicos que decorrem em três fases, aumentando, gradualmente, o número de voluntários.<sup>15</sup> Os ensaios clínicos seguem regras éticas e científicas rigorosas para garantir a segurança e os direitos de todos os voluntários. Tradicionalmente, os ensaios de fase 1 são realizados com um número reduzido de indivíduos (cerca de 20 a 100 voluntários) e têm como objetivo testar a dose e segurança da vacina, assim como confirmar a sua imunogenicidade. Os ensaios de fase 2 realizam-se em grupos de centenas de indivíduos e, dentro destes, em grupos diferentes de indivíduos (por exemplo, com diferentes idades), por forma a testar a segurança, eficácia e imunogenicidade nestes grupos. A última fase, os ensaios da fase 3, envolvem milhares de voluntários, com o objetivo de se conhecer a sua eficácia e segurança, através da administração da vacina a um grupo e de um placebo a outro (grupo controlo).<sup>15</sup> Para as vacinas contra a COVID-19, o *endpoint* primário dos ensaios clínicos de fase 3 tem sido a prevenção de doença sintomática. No momento da aprovação destas vacinas, outros benefícios são incertos, tais como proteção a longo prazo, prevenção da infeção e prevenção da transmissão do vírus a nível comunitário.<sup>15</sup>

### 1.1. VACINAS ANTIVIRAIS

As vacinas antivirais podem ser classificadas em 4 categorias, de acordo com a plataforma utilizada.<sup>16</sup> As vacinas virais utilizam uma forma do vírus inativada ou enfraquecida para não causar a doença, mantendo a estrutura viral, de forma a induzir uma resposta imunitária. Estas vacinas são, geralmente, consideradas de fácil desenvolvimento, seguras, mas menos imunogénicas, pelo que podem necessitar de adjuvantes ou da administração de doses subsequentes para a obtenção de uma resposta mais eficaz.<sup>17</sup> Desde o início da pandemia que as vacinas inativadas têm sido a plataforma de preferência de alguns laboratórios, dado o seu desenvolvimento mais fácil e sem comprometer a segurança.<sup>18</sup> São exemplos destas vacinas a Sinopharm-BBIBP-CoV (Sinopharm, Beijing, China), CoronaVac (Sinovac, Beijing, China), Covaxin (Bharat Biotech, Hyderabad, India), incluídas na lista de utilização de emergência da OMS.<sup>7</sup> Segundo o *landscape* da OMS, existem cerca de 21 vacinas candidatas que utilizam esta tecnologia. Já as vacinas vivas atenuadas têm sido uma menor aposta por parte dos laboratórios, existindo apenas duas vacinas candidatas, em fase de desenvolvimento clínico.<sup>6</sup>

Estas vacinas caracterizam-se por possibilitar uma forte resposta imunitária, contudo, a sua utilização pode resultar num maior risco de efeitos secundários indesejados.<sup>18</sup>

As vacinas com vetores virais, com ou sem capacidade replicativa, utilizam um outro vírus que foi geneticamente modificado para que não possa causar doença (ex. adenovírus), utilizando-o como vetor para a administração de ácidos nucleicos com a capacidade de expressão de proteínas do vírus SARS-CoV-2 (ex. proteína *spike*) para originar uma resposta imunitária. O conceito da utilização de vírus como vetores tem sido desenvolvido desde 1972, mas a sua utilização para o desenvolvimento de uma vacina ocorreu, pela primeira vez, em 2019, com o desenvolvimento da vacina contra o vírus Ébola.<sup>19,20</sup> Esta plataforma é uma das mais utilizadas nas vacinas contra a COVID-19, existindo, atualmente, cerca de 21 vacinas candidatas em fase de desenvolvimento clínico segundo a OMS.<sup>6</sup> São exemplos destas vacinas, a vacina Vaxzevria (Oxford-AstraZeneca) e a COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson), aprovadas para utilização na UE. As vacinas de ácidos nucleicos apresentam uma nova tecnologia que utiliza ARN ou ADN geneticamente modificado para expressar uma proteína que, por si só, induz uma resposta imunitária, veiculados através de nanopartículas lipídicas. O interesse no estudo desta plataforma começou em meados dos anos 90, mas foi utilizada pela primeira vez nas vacinas contra a COVID-19.<sup>18</sup> Estas vacinas caracterizam-se pela segurança, não existindo recurso a vírus ou a adjuvantes, e pelo reduzido tempo necessário ao seu desenvolvimento.<sup>19</sup> São exemplos destas vacinas a Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e a Spikevax (Moderna), aprovadas para utilização na UE.

As vacinas à base de proteínas, com recurso a subunidades proteicas ou partículas virais, utilizam fragmentos de proteínas ou péptidos que mimetizam o vírus SARS-CoV-2 para indução de uma resposta imunitária.<sup>21</sup> Diferentes tipos de vacinas de subunidades proteicas têm sido desenvolvidas, nomeadamente, contendo proteínas específicas do vírus, polissacáridos, subunidades conjugadas nas quais uma cadeia de polissacáridos está ligada a uma proteína transportadora e proteínas “*virus-like*” que mimetizam as atuais proteínas do vírus.<sup>22</sup> Estas vacinas apresentam uma menor capacidade para desencadear uma resposta imunitária quando comparadas a vacinas que contêm o vírus, podendo ser necessária a utilização de várias doses ou de adjuvantes.<sup>18,23</sup> É exemplo a vacina Nuvaxovid (Novavax), a última vacina autorizada para utilização na UE à data de 20 de dezembro de 2021.

## 1.2. VACINAS EM UTILIZAÇÃO NA UE

À data, cinco vacinas contra a COVID-19 receberam autorização condicional de introdu-

ção no mercado na UE após parecer positivo da EMA. São estas Comirnaty (BNT162b2) da BioNTech/Pfizer, Spikevax (mRNA-1273) da Moderna, Vaxzevria (AZD1222) da AstraZeneca, COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV.2.5) da Janssen, e a Nuvaxovid (NVX-CoV2373) da Novavax. Atualmente, a EMA iniciou o *rolling review* da Sputnik V (Gam-COVID-Vac) da Gamaleya, da COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated da Sinovac Life Sciences, Vidprevtyn da Sanofi Pasteur, da VLA2001 da Valneva e, mais recentemente, a 29 de março de 2022, da HIPRA (PHH-1V) da HIPRA Human Health S.L.U.<sup>8</sup>

As vacinas contra a COVID-19 autorizadas na UE apresentaram uma elevada eficácia nos ensaios clínicos desenvolvidos.<sup>24,25</sup> Após o momento da aprovação de cada uma destas vacinas é efetuada uma monitorização atenta quanto à sua segurança e efetividade. Dois dos grandes desafios ao desempenho das vacinas são a diminuição da proteção conferida pela resposta imunitária às vacinas contra a COVID-19, mais especificamente contra infeção sintomática, e o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, com especial foco nas VOC Delta e a mais recente VOC Ómicron, para as quais existiu uma diminuição da efetividade do esquema vacinal primário (*standard*) contra a infeção e doença sintomática.<sup>26-30</sup> Estas, e outras questões motivaram muitos dos países a recomendar a administração de doses de reforço.<sup>31</sup> Não obstante, tendo por base a evidência mais atual sobre as vacinas contra a COVID-19 utilizadas na UE, a efetividade contra a doença grave e morte por COVID-19 do esquema vacinal primário tem mantido valores elevados ao longo do tempo.<sup>32</sup>

Relativamente às questões de segurança, contando com cerca de 797 milhões de doses administradas até ao final de janeiro de 2022, a maioria dos eventos adversos registados foram ligeiros e de curta duração. Por exemplo, a monitorização eficaz da segurança das vacinas permitiu que a EMA reafirmasse a segurança destas vacinas durante a gravidez, uma população não estudada nos ensaios clínicos.<sup>33</sup>

## 2. ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Desde o início da epidemia da infeção por SARS-CoV-2 que foram iniciados ensaios clínicos para avaliação da eficácia e segurança de fármacos (aprovados e experimentais) no tratamento da COVID-19. O desenvolvimento de fármacos, no passado, com resultados preliminares de eficácia para o tratamento do MERS-CoV e SARS-CoV-1, permitiu que estes voltassem a ser revisitados devido à homologia dos processos de replicação entre estes vírus da mesma família, através de uma estratégia de *drug repurposing* (reposicionamento

de fármacos).<sup>34</sup>

Entre os ensaios clínicos com um maior potencial para geração de evidência encontram-se os que foram desenvolvidos por organizações governamentais e/ou académicas, dos quais se destacam: Ensaios clínicos *Solidarity e Discovery*, que foram promovidos pela OMS e pelo *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM - França), o Ensaio *Recovery (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)*, um ensaio clínico no Reino Unido, que está a ser financiado e dirigido pela Universidade de Oxford, Ensaio ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*), promovido pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) dos Estados Unidos da América.<sup>35-38</sup>

Um estudo publicado em fevereiro de 2020 avaliou a atividade antiviral para o SARS-CoV-2 de 5 fármacos já desenvolvidos para outras indicações.<sup>38</sup> Entre estes está o remdesivir, um inibidor da ARN-polimerase viral desenvolvido inicialmente para tratamento de doentes com ébola, que demonstrou uma elevada atividade antiviral, sendo posteriormente investigado para o tratamento de doentes com SARS e MERS, com resultados promissores em modelos *in vitro* e *in vivo*.<sup>39</sup> Neste estudo, este medicamento demonstrou inibir a infeção pelo SARS-CoV-2 em linhas celulares humanas.<sup>40</sup> O remdesivir foi também o primeiro fármaco a atingir a meta regulamentar de aprovação da indicação para tratamento da COVID-19, tanto pela EMA (AIM condicional) como pela *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>21</sup>

O molnupiravir demonstrou atividade contra vírus do tipo ARN, incluindo o SARS-CoV-2, em modelos animais.<sup>41,42</sup> Posteriormente, nos resultados publicados no ensaio de fase 3 do MOVE-OUT, a 10 de fevereiro de 2022, observou-se uma redução do risco de hospitalização e de morte por COVID-19, em indivíduos não vacinados.<sup>43</sup> Atualmente, este fármaco não está autorizado para utilização na UE, encontrando-se em *rolling review*, contudo, a EMA emitiu um comunicado de apoio à tomada de decisão nacional sobre a possível utilização deste medicamento em pessoas que não requerem oxigenoterapia suplementar e que apresentam elevado risco de doença grave por COVID-19, antes da autorização de introdução no mercado, tendo por base o parecer científico (ao abrigo do artigo 5(3) do Regulamento (EC) No 726/2004) do CHMP.<sup>44</sup> O fármaco Nirmatrelvir/Ritonavir obteve AIM condicional a 28 de janeiro de 2022. O Nirmatrelvir é um inibidor da principal protease viral do SARS-CoV-2 (Mpro), impedindo a replicação viral, em combinação com ritonavir, que inibe o metabolismo do Nirmatrelvir pelo CYP3A. O ensaio de fase 2/3 que esteve na base da avaliação deste fármaco mostra uma diminuição do risco de hospitalização e de morte em indivíduos não vacinados e que apresentam, pelo menos, um fator de risco para COVID-19 grave.<sup>45</sup>

Os anticorpos monoclonais já são muito utilizados no tratamento de outras doenças, com diferentes graus de sucesso, tais como o cancro, sépsis, doenças autoimunes e doenças infecciosas.<sup>46</sup> Os fármacos casirivimab/imdevimab, regdanvimab e sotrovimab, encontram-se já com AIM condicional pela EMA, tendo sido também emitido o parecer positivo do CHMP para o medicamento tixagevimab/cilgavimab, mais recentemente, em 24 de março de 2022.<sup>47-49</sup> Além da sua utilização no tratamento da COVID-19, os anticorpos monoclonais revelam-se igualmente promissores na prevenção da infeção por SARS-CoV-2.<sup>50</sup> Dado que estes medicamentos têm como alvo terapêutico componentes específicas do vírus SARS-CoV-2, como é o caso da proteína *spike*, podem apresentar alterações na eficácia face às variantes em circulação do vírus SARS-CoV-2.<sup>51</sup> Alguns antagonistas de recetores para a interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), indicados no tratamento de doenças reumatológicas, têm vindo a ser utilizados no tratamento da COVID-19 grave, dado que a infeção pelo vírus SARS-CoV-2 induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 e IL-6. Em dezembro de 2021, a EMA recomendou a extensão da utilização para o tratamento da COVID-19 do tocilizumab, antagonista do recetor da IL-6, e do anacina, antagonista do recetor da IL-1.<sup>52,53</sup> Outro fármaco imunomodulador, o baricitinib, encontra-se, neste momento, em fase final da avaliação pela EMA.<sup>54</sup> Os corticosteroides têm também sido utilizados no tratamento da COVID-19 devido à sua capacidade de redução da resposta inflamatória e efeito imunossupressor. Vários estudos têm apresentado uma evolução favo-

rável da doença grave em indivíduos tratados com estes medicamentos.<sup>55-58</sup> Tendo por base a evidência disponível, a EMA apoia o uso de dexametasona para tratamento da COVID-19 grave, em indivíduos com 12 ou mais anos de idade e com  $\geq 40$ kg, hospitalizados e com necessidade de oxigenoterapia suplementar.<sup>59</sup> Outras abordagens farmacológicas, como o plasma convalescente, têm também sido utilizadas na COVID-19. Os estudos sobre a utilização do plasma convalescente reportam resultados contraditórios, existindo uma falta de consenso sobre a sua utilização em indivíduos hospitalizados com COVID-19.<sup>60,61</sup>

## CONCLUSÕES

Desde a elaboração do primeiro artigo, a 13 de março de 2021, que vários medicamentos contra a COVID-19 têm vindo a ser aprovados. Este desenvolvimento e avaliação dos fármacos, num reduzido período de tempo, desde o início da pandemia, é um feito científico extraordinário que se espera recordado como um marco na história das pandemias. As estratégias estabelecidas pela EMA para a rápida descoberta de terapêuticas farmacológicas (preventivas e curativas), com a adaptação dos requisitos regulamentares e do acompanhamento precoce de todo o processo de desenvolvimento, foram cruciais para permitir o acesso urgente a estes medicamentos. Apesar da vacinação à escala global apresentar resultados animadores, com cerca de 64,4% da população mundial vacinada com, pelo menos, uma dose de vacina contra a COVID-19, este número não é um indicador exato da disponibilidade global de vacinas. Os países subdesenvolvidos apresentam apenas 14,5% da população vacinada com uma dose.

Neste sentido, torna-se elementar aumentar a equidade no acesso, a nível mundial, a vacinas e medicamentos utilizados na profilaxia e tratamento da COVID-19, principalmente nas populações mais vulneráveis. As variantes de preocupação são um enorme desafio para a saúde pública, podendo diminuir a efetividade dos medicamentos utilizados. Assim, importa assegurar uma monitorização atenta da utilização em mundo real dos fármacos aprovados para garantir as melhores decisões terapêuticas tendo em conta o contexto pandémico. Numa situação de emergência, a geração de evidência clínica e científica de forma rápida, consistente e com qualidade, à medida que as vacinas e outros medicamentos contra o SARS-CoV-2 vão sendo desenvolvidos e utilizados, é crucial para suportar a tomada de decisão baseada na melhor evidência.

DIANA COSTA  
PharmD, MSc

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa  
Nova SBE Health Economics & Management Knowledge Center

JOÃO ROCHA  
PharmD, MSc, PhD

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, iMed.Ulisboa

**Agradecimentos:** Um agradecimento especial ao Professor Doutor Válder R. Fonseca, pelos contributos e sugestões a este artigo.

*Data de elaboração do artigo: 30 de março de 2022.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020; 153(4): 420-1. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa029.
- Sørensen MD, Sørensen B, Gonzalez-Dosal R, Melchjorsen C, Weibel J, Wang J, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Development of diagnostics and antivirals. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1067(1): 500-5. DOI: 10.1196/annals.1354.072.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9997): 995-1007. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
- Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18; 160(6): 389-97. DOI: 10.7326/M13-2486.
- Johns Hopkins University & Medicine. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/vaccines-faq>.
- World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- World Health Organization. World Health Organization. COVID-19 vaccines WHO EUL issued - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccines-covid-19-vaccine-eul-issued>
- European Medicines Agency. COVID-19 vaccines [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
- Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Our World in Data [Internet]. [citado 30 de Março de 2022]. Disponível em: [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL)
- Dorp CH V, Goldberg EE, Hengartner N, Ke R, Romero-Severson EO. Estimating the strength of selection for new SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 7239. DOI: 10.1038/s41467-021-27369-3.
- Escalera A, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, Mena I, Laporte M, Pearl RL, et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2022; 30(3): 373-387.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
- European Medicines Agency. COVID-19: latest updates [Internet]. [citado 29 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>
- Graham BBS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* [80- ]. 2020; 368(6494): 945-6. DOI: 10.1126/science.abb8923.
- Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 580(7805): 576-7. DOI: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. *Em: Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. 2015. p. 45-80.
- Eroglu B, Nuwarda RF, Ramzan I, Kayser V. A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2021 Dec 31; 10(1): 62. DOI: 10.3390/vaccines10010062.
- Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and Applications of Viral Vectors to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. *Vaccines* (Basel). 2020 Nov 13; 8(4): 680. DOI: 10.3390/vaccines8040680.

20. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972 Oct; 69(10): 2904-9. DOI: 10.1073/pnas.69.10.2904.
21. Rocha J. Abordagens Farmacológicas na Terapêutica da COVID-19: Ponto de Situação. *Rev Port Farmacoter*. 2020; 12(1-2): 27-8. DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.238>.
22. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Types [Internet]. [citado 7 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>
23. Christensen D. Vaccine adjuvants: Why and how. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Oct 2; 12(10): 2709-2711. DOI: 10.1080/21645515.2016.1219003.
24. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10; 386(6): 531-543. DOI: 10.1056/NEJMoa2116185.
25. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 385(13): 1172-83. DOI: 10.1056/NEJMoa2116185.
26. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet*. 2021; 398(10298): 385-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01642-1.
27. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21; 386(16): 1532-1546. DOI: 10.1056/NEJMoa2119451.
28. Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, Emborg HD, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. *medRxiv*. 2021; 202112.20.21267966. DOI: 10.1101/202112.20.21267966.
29. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta symptomatic infection and severe outcomes. *medRxiv*. 2022; (416): 202112.30.21268565. DOI: <https://doi.org/10.1101/202112.30.21268565>.
30. UK Health Security Agency. COVID-19 Vaccine Surveillance report Week 13 - 31 march 2022. 2022 [Internet]. 2022;(6 January):1-24. Disponível em: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto\\_sorveglianza\\_vaccini\\_COVID-19\\_7\\_EN.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_7_EN.pdf)
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses [Internet]. 2021; [September]: 38. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Interim-public-health-considerations-for-the-provision-of-additional-COVID-19-vaccine-doses.pdf>
32. UK Health Security Agency (UKHSA). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England- Technical briefing 31. Sage [Internet]. 2021; [December]: 1-50. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1042367/technical\\_briefing-31-10-december-2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042367/technical_briefing-31-10-december-2021.pdf)
33. European Medicines Agency. Safety of COVID-19 vaccines [Internet]. [citado 8 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>
34. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 May 12; 323(18): 1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
35. World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. [citado 13 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
36. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults [Internet]. 2020. p. 1-10. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
37. Recovery Trial. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in Recovery [Internet]. 2020 [citado 13 de Março de 2022]. p. 1-5. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
38. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 20 de Março de 2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
39. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10; 11(1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
40. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar; 30(3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
41. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021 Jan; 6(1): 11-18. DOI: 10.1038/s41564-020-00835-2.
42. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon Iii KH, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021; 591: 451. DOI: 10.1038/s41586-021-03312-w.
43. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022; 386(6): 509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
44. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19 [Internet]. [citado 10 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>
45. European Medicines Agency. Paxlovid - European Medicines Agency [Internet]. [citado 28 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>
46. Sopwith M. Therapeutic Applications of Monoclonal Antibodies: A Clinical Overview. Em: *Biotechnology: A Recombinant Proteins, Monoclonal Antibodies, and Therapeutic Genes*. 2008, Volume 5a, Second Edition :311-26. DOI:10.1002/9783527620869.ch12
47. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab) [Internet]. 2021 [citado 28 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
48. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab) [Internet]. 2021 [citado 28 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
49. European Medicines Agency. Evusheld [Internet]. [citado 30 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/evusheld>
50. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul 14; 324(2): 131-132. doi: 10.1001/jama.2020.10245.
51. Hwang YC, Lu RM, Su SC, Chiang PY, Ko SH, Ke FY, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *J Biomed Sci*. 2022; 29(1): 1-50. DOI: 10.1186/s12929-021-00784-w.
52. European Medicines Agency. EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19 [Internet]. [citado 13 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>
53. European Medicines Agency. EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19 [Internet]. [citado 13 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>
54. European Medicines Agency. COVID-19 treatments [Internet]. [citado 20 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
55. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1307-1316. DOI: 10.1001/jama.2020.17021.
56. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
57. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25; 384(8): 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
58. Johns M, George S, Taburyanskaya M, Poon YK. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2021 Mar 15; 897190021998502. DOI: 10.1177/0897190021998502.
59. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation [Internet]. [citado 24 de Março de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
60. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 29; 397(10289): 2049-2059. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.
61. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 28; 117(17): 9490-9496. DOI: 10.1073/pnas.2004681117.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072