

UTILIZAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA CONTRA A COVID-19



Diogo Campos Santana¹, Mayara de Castro Maciel¹, Lilian Nakao¹, Deny Anderson dos Santos^{2,A}

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP – Brasil

²Docente da curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP – Brasil

RESUMO

O SARS-Cov-2 é um vírus envelopado de fita simples e RNA positivo do gênero *Betacoronavirus*. Com o surgimento da covid-19 no final de 2019 e seu rápido avanço dando início a uma pandemia, pesquisadores do mundo todo empenharam-se no desenvolvimento de métodos profiláticos e terapêuticos para combater a doença. Até agosto de 2022 já havia mais de 500 milhões casos positivos e mais de 6 milhões de óbitos registrados no mundo. As vacinas, como principal método de contenção de sintomas moderados a graves da doença, tiveram um papel fundamental para o controle da pandemia, diminuindo os casos de hospitalizações e óbitos. Apesar de inúmeros estudos desenvolvidos nos últimos dois anos e utilização de medicamentos depois comprovados ineficazes (como a hidroxicloroquina e ivermectina), não há a existência de uma terapia eficaz e exata contra o vírus, fazendo com que o desenvolvimento de ferramentas biotecnológicas para um tratamento específico e eficiente seja muito aguardado. Dentre as principais moléculas terapêuticas estão os anticorpos monoclonais (MAbs) que são produtos biofarmacêuticos provenientes de hibridomas cuja função é desempenhar um efeito específico e ponderado sobre um determinado alvo. Atualmente há estudos para MAbs que possuem como alvo a proteína *spike*, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), IL-6, CD6 IgG1, GM-CSF, IL-1, CD147, TNF-alfa e para uso profilático. Apesar de promissora, é uma terapia que possui alguns obstáculos por ser trabalhosa e cara.

Palavras-chave: Covid-19; anticorpos monoclonais; imunoterapia.

ABSTRACT

SARS-Cov-2 is an enveloped virus of single-stranded positive RNA from the genus *Betacoronavirus*. With the emergence of covid-19 in late 2019 and its rapid advance starting a pandemic, worldwide researchers have engaged in the development of prophylactic and therapeutic methods to combat the disease. By August 2022, there were already over 500 million positive cases and over 6,000,000 deaths reported worldwide. Vaccines, as the main method of containing moderate to severe symptoms of the disease, have played a key role in controlling the pandemic, reducing the number of hospitalizations and deaths. Despite numerous studies developed in the last two years and also the use of drugs proven ineffective (such as hydroxychloroquine and ivermectin), there is no effective and exact therapy against the virus, making the development of biotechnological tools for a

^AAutor Correspondente: Gustavo José Vasco Pereira - E-mail: gustavo.pereira@anhembi.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>

specific and efficient treatment long awaited. Among the main therapeutic molecules are monoclonal antibodies (MAbs), which are biopharmaceutical products from hybridomas whose function is to perform a specific and weighted effect on a given target. Currently there are studies for MAbs that target spike protein, angiotensin-converting enzyme 2 receptor (ACE2), IL-6, CD6 IgG1, GM-CSF, IL-1, CD147, TNF-alpha and also for prophylactic use. Although promising, it is a therapy that has some obstacles because it is laborious and expensive.

Keywords: Covid-19; monoclonal antibodies; immunotherapy.

INTRODUÇÃO

No final de 2019 a cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei na China foi alvo de um surto de síndrome respiratória de origem desconhecida, onde se espalhou para todas as províncias e para outros países. Logo depois, cientistas em janeiro de 2020 descobriram um novo coronavírus altamente contagioso denominado SARS-CoV-2, responsável pelo causador de pneumonias agudas graves [1,2]. Existem seis coronavírus humanos conhecidos, sendo dois deles pertencentes ao *Alfacoronavirus* e quatro pertencentes ao gênero *Betacoronavirus*, grupo onde se encontra o SARS-Cov-2 [3].

Os coronavírus são compostos por nucleocapsídeo, proteína *spike* (S), membrana, envelope e genoma (RNA+). As infecções pelo vírus começam com a ligação da proteína S com os receptores ACE2 (enzima conversora de angiotensina), permitindo a sua entrada na célula [4].

A OMS relatou, em meados de agosto de 2022, 594.367.247 casos confirmados, incluindo 6.451.016 mortes, ao mesmo tempo que no Brasil há 34.284.864 casos confirmados e 682.549 mortes. O total de vacinas administradas mundialmente até 17 de agosto de 2022 foram 12.409.086.286, sendo que no Brasil foram 468.934.118 [5].

Os sintomas apresentam-se de forma leve, moderada ou grave, podendo variar de uma simples gripe até uma pneumonia grave. O novo vírus tem uma alta patogenicidade e transmissibilidade e esse contágio é adquirido através de gotículas respiratórias que entram em contato com a superfície da mucosa do hospedeiro [6].

A entrada do vírus na célula hospedeira é mediada pela interação da proteína S e o receptor ACE2 (Enzima conversora da angiotensina 2), liberando uma cascata de citocinas pró-inflamatórias ocasionada por morte celular [7].

Há muita atenção em desenvolver estratégias específicas de intervenções preventivas e terapêuticas contra o coronavírus. A maioria das pesquisas estão centralizadas em promover moléculas antivirais direcionados à proteína S, pois ela, além do auxílio na adsorção viral, também induz a resposta imune no hospedeiro gerando complicações locais [8].

A imunoterapia pode ser um método efetivo para tratamentos de infecções ou doenças, com sua alta especificidade contra uma determinada condição, os anticorpos monoclonais são mais seguros e apresentam menos desvantagens quando comparados a soroterapia [9]. Com o uso dessas moléculas específicas temos

como opção de tratamento bloquear tanto a proteína S tanto como o receptor ACE2, conseguindo assim interromper sua adsorção viral do na célula hospedeira, conseqüentemente interrompendo seu ciclo de vida [10].

Contudo, com a alta transmissibilidade e alta taxa de mortalidade apresentada pela Covid-19 este estudo tem como principal objetivo analisar as possíveis formas de tratamento contra a Covid-19 utilizando os anticorpos monoclonais, avaliando sua eficácia, mecanismo de ação e tolerabilidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão integrativa é uma forma de revisar e combinar estudos de variáveis metodologias, assim analisando-os e obtendo um suporte para a tomada de decisões e melhorias da prática clínica, concedendo um breve domínio sobre um determinado assunto e possibilitando a descoberta de lacunas a serem corrigidas para realização de novos estudos [11].

Desta maneira, a busca do material foi realizada pelos descritores em inglês Covid-19, monoclonal antibodies e immunotherapy, na ausência de material em inglês os mesmos descritores foram traduzidos para português e utilizados. As plataformas utilizadas foram: Scielo, PubMed, ScienceDirect, Google Scholars e LILACS.

O critério de inclusão para este estudo é a presença de pesquisas de anticorpos monoclonais específicos para proteínas do SARS-CoV-2, e derivados da resposta imune contra o SARS-CoV-2. Foram analisados 42 materiais buscando estabelecer relações pela união das ideias e fatos apresentados. O período em que os materiais foram publicados está entre 2011 a 2022.

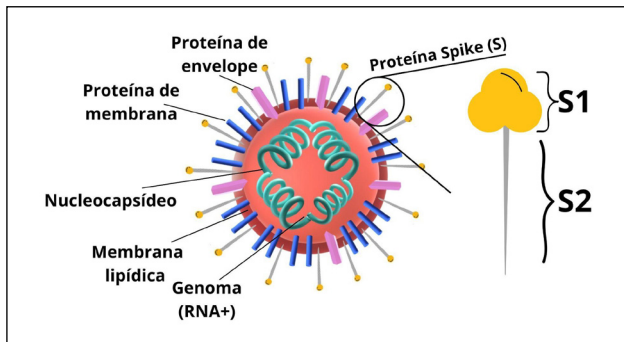
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os coronavírus são vírus zoonóticos, da ordem Nidovirales, pertencentes à família Coronaviridae e a subfamília Coronavirinae, está se subdividindo em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O SARS-CoV (originador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS) pertence ao gênero Beta, que possui semelhança com as sequências genômicas do SARS-CoV-2 [12].

O SARS-Cov-2 possui um capsídeo, formado por nucleocapsídeos, onde acomoda seu genoma viral, sendo um RNA de fita simples de sentido positivo, é envolvida por um envelope

lipídico, que é formado por proteínas *spike* (S) e proteínas de membrana. A proteína S tem duas subunidades funcionais que medeiam a ligação celular (Subunidade 1) e outra responsável pela fusão entre a membrana viral e celular (Subunidade 2). Todas as estruturas do vírus são representadas pela figura 1. Tais proteínas são necessárias tanto para a estruturação do vírus quanto para a entrada e reconhecimento de células hospedeiras.[7, 13].

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2 e representação da proteína spike com suas subunidades (S1 e S2).



Fonte: Autoria própria.

As manifestações clínicas de maior importância da COVID-19, causadas pela infecção por SARS-CoV-2, são: febre, tosse seca, dispnéia, fadiga e linfopenia na maioria dos casos. Pessoas infectadas geralmente desenvolvem problemas respiratórios leves e febre persistente que aparecem, em média, 5 a 6 dias após a infecção. Há casos em que a febre não está presente como, por exemplo, em idosos, imunossuprimidos, situações de uso de antitérmicos, e crianças [14].

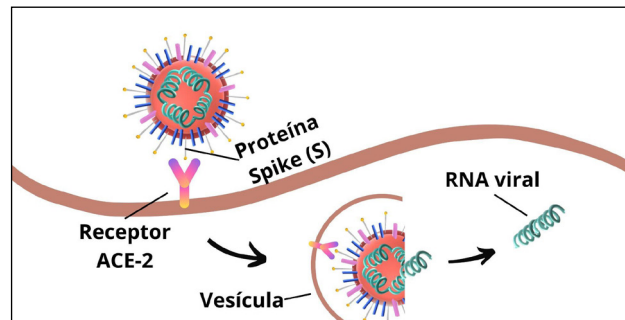
Casos graves devem ser encaminhados com urgência a um hospital referência para tratamento e isolamento. Em casos mais leves a atenção primária é de suma importância, onde irá fazer o acompanhamento e instituídas medidas de isolamento domiciliar [14,15].

Grande parte das pessoas acometidas pela doença são assintomáticos, mas ainda assim transmitem o vírus, tendo como veículo secreções como saliva e/ou gotículas respiratórias, que são expelidas quando o infectado tosse, fala ou espirra [13].

Em sua fisiopatologia, as células, principalmente as epiteliais pulmonares, expressam o receptor ACE-2, o qual, interage com a glicoproteína *spike* (S) do SARS-CoV-2 que deposita a partícula viral na célula hospedeira (figura 2), gerando uma replicação viral desacerbada no citoplasma, resultando na apoptose e/ou piroptose de células infectadas, logo, liberando partículas virais que, ocasionam modificações epiteliais nos vasos e alvéolos pulmonares, desencadeando uma resposta imune com a secreção de citocinas pró-inflamatórias [6].

O genoma do SARS-Cov-2 é similar a outros vírus RNA, sendo propenso a mutações que afetam os genes estruturais e não estruturais, e por esse motivo o surgimento de variantes, que desafiam a saúde pública. As alterações genéticas mudam

Figura 2: Entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula hospedeira.



Fonte: Autoria própria.

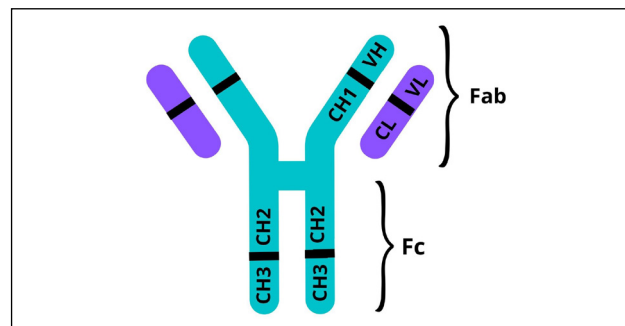
o fenótipo viral, afetando sua transmissibilidade, virulência e seriedade das manifestações clínicas [5, 16].

Com o surgimento do vírus e sua alta transmissibilidade começou também a busca incessante pelo seu tratamento, até julho de 2022 tinham mais de 700 drogas em desenvolvimento, sendo testados inúmeros antivirais e antibióticos, antiprotzoários e antihelmínticos [17].

Apesar dos vários testes, poucos tratamentos foram promissores, sendo atualmente apenas 6 aprovados pela ANVISA, sendo eles três antivirais (rendesivir, molnupiravir, nirmaltrevir + ritonavir), dois anticorpos monoclonais (sotrovimabe e cilgavimabe + tixagevimabe) e um inibidor seletivo e reversível das enzimas janus quinases (baricitinibe).

Em 1975, César Milstein e George Köhler desenvolveram uma técnica de produção de anticorpo monoclonal (MAb), a partir de um único clone celular capaz de reconhecer o antígeno de interesse [18]. A metodologia empregada pelos dois autores consistia em uma fusão celular entre células de mieloma e células produtoras/secretoras de anticorpos, derivadas de linfonodos, ou mesmo o baço de animais imunizados, a fim de produzir células híbridas, secretoras de imunoglobulina (hibridomas) [19]. A figura 3 representa a estrutura base de um anticorpo.

Figura 3: A molécula de anticorpo é subdividida em porções Fc (Fragmento Cristalizável) e Fab (Fragmento de Ligação ao Antígeno, do inglês Antigen Binding Fragment). A porção Fc é formada apenas por domínios constantes (azul) enquanto a porção Fab é formada tanto pelos domínios constantes quanto variáveis (lilás).



Fonte: Autoria própria.

Problemas associados a Covid-19 não são apenas os pacientes que desenvolvem formas graves da doença, mas também as sequelas deixadas por ela. No momento em que não existe uma terapia exata e mais eficaz contra o vírus há a necessidade e apelo de realizar uma abordagem inovadora na utilização de anticorpos monoclonais [20].

Os anticorpos monoclonais se ligam a uma parte específica do antígeno, essa ligação é versátil e pode mimetizar, bloquear ou causar mudanças para exercer mecanismos precisos e prover uma terapia efetiva e específica para doenças. Foi identificado que a maioria dos anticorpos monoclonais reconhecem o fragmento S1 do vírus, enquanto outros ou reconhecem os epítomos na unidade S2 ou exercem mecanismos na neutralização [7].

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais recombinante são uma boa alternativa de neutralizar o Sars-CoV-2 tendo uma divisão em três grupos: anticorpos que inibem a ligação do vírus com a célula hospedeira interferindo a adsorção viral, tendo como alvo a estrutura viral ou receptores da célula alvo; anticorpos que interferem na replicação viral e transcrição e anticorpos que impedem diversas etapas da resposta do sistema imunológico [21].

Atualmente mais de 50 anticorpos monoclonais foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) e suas vendas devem alcançar a marca de bilhões de dólares até 2022. Além disso, tais moléculas para diagnóstico são aprovadas para uso em uma ampla gama de indicações que cobrem oncologia, distúrbios autoimunes e indicações de doenças raras.

Na terapia contra a covid, foram aprovados dois medicamentos desenvolvidos a partir de anticorpos monoclonais para uso emergencial, enquanto há diversos estudos em paralelo tendo como alvo por exemplo a IL-6, proteína *spike* e IL-1.

TERAPIA UTILIZANDO ANTICORPOS MONOCLONAIS

A proteína *spike*, por ser considerada a proteína mais antigênica do vírus, se torna o alvo de maior interesse para desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Esta proteína se localiza na superfície viral tendo uma forma muito semelhante a uma “coroa”, facilitando assim sua fusão com a proteína ACE2 e a entrada do vírus. Os anticorpos monoclonais específicos a esta proteína têm o objetivo

de bloquear o contato entre a proteína *spike* e a proteína ACE2, interrompendo o ciclo viral [22].

A administração do bamlanivimab junto ao etesevimab ou somente a administração do bamlanivimab, mostrou-se eficaz, dentro de 10 dias após o início dos sintomas e o diagnóstico virológico, reduzindo o risco da progressão da doença e reduzindo as hospitalizações. Porém, entre alguns pacientes estudados, foram relatados efeitos adversos durante o tratamento, tendo como os mais acometidos náuseas, irritação na pele, tontura e diarreia [23,24]. O bamlanivimab deve ser administrado por um profissional de saúde. Sua dosagem é de 700 mg/20 mL (35 mg/mL) via intravenosa. É infundido ao longo de 16 a 60 minutos, caso o bamlanivimab seja administrado junto ao etesevimab, é infundido de 16 a 70 minutos [25].

O bamlanivimab também foi utilizado para um tratamento profilático experimental em um ensaio clínico nos EUA. O ensaio contou com 966 participantes residentes e funcionários de uma instalação de enfermagem e teve como finalidade buscar a segurança e eficácia do bamlanivimab na prevenção da Covid-19. Utilizou-se, em uma única dose, 4200 mg do medicamento em parte dos participantes, na parte restante foi utilizado placebo. Notou-se que o bamlanivimab foi eficaz na redução de incidência de Covid-19 leve e grave e proporcionando também uma redução nas taxas de infecção dos participantes de alto risco. Contudo, aos participantes que adquiriram SARS-CoV-2 obtiveram cargas virais muito baixas e menor tempo de eliminação viral se comparado aos participantes que só receberam placebo [26].

Desenvolvida na Coreia do Sul, o CT-P59 (regdanvimab) é um anticorpo monoclonal humano originado de células mononucleares do sangue periférico de um paciente convalescente e tem como função bloquear as regiões de interação do SARS-CoV-2 RBD para o receptor da ACE2. Como desfecho, tem a capacidade de reduzir o risco de hospitalizações e oxigenação provenientes da Covid-19 até o vigésimo oitavo (28^o) dia e diminui a taxa de progressão da doença para a forma grave em 54% para sintomas leves a normais e 68% para pacientes moderados de 50 anos ou mais. É recomendado uma única infusão venosa (IV) de 40 mg/kg ao dia e o tratamento deve ser o mais cedo possível após o diagnóstico. Os efeitos adversos mais comuns são neutropenia e hipertrigliceridemia [27,28].

Fórmula 1: Cálculo da dosagem de acordo com o peso do paciente.

$$\frac{\text{Peso do paciente (Kg)} \times \text{Dose regdanvimab (40 mg/kg)}}{\text{Concentração do frasco (60 mg/mL)}} = \text{Volume de Regdanvimab (mL)}$$

A interleucina 6 (IL-6) é uma das principais citocinas envolvidas tanto na infecção quanto na lesão tecidual, está relacionada à gravidade e mortalidade da doença induzida por SARS-CoV-2. Um dos medicamentos disponíveis como inibidor desta citocina é considerado um fármaco de primeira linha para o tratamento de síndrome de liberação de citocinas relacionada a diversas doenças autoimunes e inflamatórias é o tocilizumab, um anticorpo

monoclonal recombinante humanizado que se liga no receptor da IL-6 através das porções mL-6R e sIL-6R inibindo a IL-6 e sua via de transdução de sinal. A dose recomendada é de 8 mg/Kg (máximo de 800 mg/dose), diluído em 100 mL de soro fisiológico 0,9%, por via intravenosa e em bolsa de infusão contínua ao longo de uma hora. Na Itália, vinte pacientes em estado grave e com marcadores inflamatórios elevados foram tratados com tocilizumab

e obtiveram melhora após uma semana [22,29,30].

Em outro estudo, realizado na China, vinte e um pacientes que fizeram o uso de tocilizumab apresentaram uma redução na necessidade de oxigênio em 75% dos pacientes, normalidade nos níveis de linfócitos e proteína C reativa (PCR) e opacidade da lesão pulmonar em 90,5% dos pacientes [31]. Os principais efeitos colaterais do tocilizumab apresentados são aumento nos níveis de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), colesterol alto, infecção do trato respiratório superior e neutropenia [19].

Com o uso de sarilumab na dosagem em 400 mg, relatado em um estudo, pacientes considerados graves observaram uma consolidação pulmonar inferior a 17% que é um marcador de melhora clínica. Não houve diferença significativa na melhora clínica com pacientes tratados com sarilumab, mas demonstraram uma recuperação mais rápida. Houve, também, uma melhora maior em pacientes de UTI ou sob suporte respiratório, indicando assim um benefício da imunomodulação em pacientes em estado grave [32,33]. Os principais efeitos colaterais do sarilumab apresentados são aumento nos níveis de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), colesterol alto, infecção do trato respiratório superior, neutropenia e infecções do trato urinário [19].

O Itolizumab é um anti-CD6 IgG1 humanizado que se liga ao domínio 1 do CD6, receptor presente na célula T que é responsável por sua ativação e diferenciação. Sendo assim, com a ação do monoclonal, há diminuição significativa na proliferação de células T juntamente com a redução de citocinas pró inflamatórias envolvendo as vias de Th-1 (IFN- γ ; TNF- α ; IL-2) e Th-17 (IL-17; TNF- α ; IL-6). Na Índia foi realizado um ensaio multicêntrico, aberto, randomizado e controlado para estudar a eficácia e segurança nas complicações da COVID-19 em pacientes com síndrome de angústia respiratória moderada a severa. Na Cuba estavam sendo tratados 80 pacientes com COVID num ensaio interventivo [34].

Este medicamento pode ser utilizado 1,6 mg/kg por 2 vezes em 2 semanas ou 0,8 mg/kg de regime semanal até 4 semanas. Seus efeitos colaterais mais relatados são náuseas, erupções cutâneas, urticária, rubor, tosse, pieira (som característico de doentes com dificuldade de respirar), dispnéia, tonturas e dores de cabeça [35,36].

O namilumab é um anticorpo monoclonal antifator de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Além de ser versátil, esta citocina apresenta uma boa segurança até a segunda fase do tratamento, podendo ativar a maturação, sobrevivência e circulação de macrófagos provenientes de monócitos [10,37].

Em alguns hospitais do Reino Unido dividiram seus pacientes em dois grupos, no primeiro grupo administraram 150 mg de namilumab em dose única por via intravenosa por uma hora. No segundo grupo foram pacientes de cuidados habituais. Os dois grupos foram observados por vinte e oito dias. Foi observado que 78% dos pacientes que utilizaram namilumab tiveram alta, sendo que 11% permaneceram no hospital e os 11% restantes morreram. O outro grupo teve 61% de alta, 20% permaneceram no hospital e 19% morreram [37]. Os efeitos adversos de maior incidência são nasofaringite, dispnéia, bronquite e dores de cabeça [38].

Anakinra é um antagonista do receptor de interleucina IL-1, age bloqueando as atividades do IL-1 α e IL-1 β (citocinas pró-inflamatórias). Estudos demonstraram que pacientes com COVID-19, síndrome de angústia respiratória no adulto (SDRA) e hiperinflamação que receberam altas doses intravenosas do anticorpo obtiveram a redução da proteína C reativa sérica e melhorias em progressivas das funções respiratórias em cerca de 72%. Além disso, a taxa de sobrevivência em altas doses foi de 90% [39]. A dose recomendada é de 100 mg uma vez ao dia através de uma injeção subcutânea durante 10 dias [40]. Seus principais efeitos adversos são reações alérgicas, neutropenia e risco de complicações infecciosas [19].

O CD147 é um receptor da proteína *spike* e um receptor do fator pró-inflamatório ciclofilina A (CyPa), que ativa e atrai leucócitos ao sítio estimulante em resposta ao estímulo inflamatório. O Meplazumab é um anticorpo humanizado anti-CD147 que bloqueia a infecção do vírus por dois mecanismos, sendo eles a inibição de sua replicação e a supressão da tempestade inflamatória [41].

Segundo Hujie Bian et al. [41] o meplazumab apresentou segurança e tolerabilidade nos resultados de fase 2 tratando pacientes hospitalizados acometidos com o vírus, provendo suporte para a continuidade para a fase 3.

Bloqueadores de fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α) são frequentemente usados para doenças autoimunes como artrite reumatóide e espondiloartropatias (artropatias inflamatórias). Em um estudo randomizado de medicamentos promissores para tratamento da Covid-19, o bloqueadores de TNF- α infliximab, adalimumab e etanercept mostraram-se muito promissores diminuindo significativamente o risco de desenvolver COVID-19 até 96,8, 95, e 80,3% (p < 0,05), respectivamente. Portanto, o uso destes medicamentos sugere um tratamento profilático da Covid-19 a pacientes que já o utilizam [42]. Os principais efeitos adversos apresentados por estes medicamentos são dores de cabeça e abdominais, reações alérgicas locais e infecções das vias aéreas superiores (sinusite e faringite) [18].

CONCLUSÃO

A gravidade e proporção que tomou a pandemia da COVID-19, gerou uma urgência no desenvolvimento de alternativas profiláticas e terapêuticas para as infecções por SARS-CoV-2. Diante disso, a comunidade científica segue dedicada em busca de terapias para o tratamento específico da doença, pois, apesar de terem tido uma resposta rápida e eficiente na criação da vacina e diagnóstico, a produção de um novo fármaco é complexa, cara e demorada.

Em vista da ascensão dos anticorpos monoclonais para fins terapêuticos, estes foram os mais analisados em ensaios clínicos para a COVID-19. Foi concluído que os anticorpos monoclonais contra a IL-6, IL-1 e os receptores TNF são capazes de reduzir a mortalidade em pacientes acometidos com a COVID-19 e colaboram no tratamento, não apresentando fortes reações adversas e não estando relacionados a um momento grave da doença, mas a produção ampla de medicamentos biológicos é um grande desafio, perante os altos custos de comercialização, o que dificulta a sua acessibilidade ao público.

Quadro 1: Distribuição dos anticorpos monoclonais com seus alvos e efeitos.

| Anticorpo Monoclonal | Alvo | Efeito |
|--|---|---|
| Bamlanivimab Etesevimab | Proteína <i>spike</i> (S) | Bloqueia o contato da proteína S com ECA2 interrompendo a adsorção viral. |
| Regdanvimab | Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2/ACE2) | Bloqueia o contato da ECA2 com a proteína S interrompendo a adsorção viral. |
| Tocilizumab Sarilumab | Receptor da interleucina 6 (IL-6) | Bloqueia o receptor de IL-6 inibindo sua via de transdução de sinal. |
| Itolizumab | CD6 IgG1 | Se liga ao domínio 1 do receptor CD6, presente nas células T inibindo sua ativação e maturação. |
| Namilumab | Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) | Bloqueia a citocina GM-CSF, responsável pela maturação de macrófagos provenientes de monócitos. |
| Mepilazumab | CD147 | Inibe o receptor CD147 encontrado tanto na proteína <i>spike</i> quanto o receptor pró-inflamatório ciclofilina A (CyPa). |
| Infliximab Adalimumab Etanercept | TNF- α | Se liga ao TNF- α inibindo sua função pró-inflamatória. |
| Anakinra | Interleucina 1 (IL-1) | Antagonista do receptor de IL-1, bloqueando as atividades do IL-1 α e IL-1 β . |

Fonte: Autoria própria.

Considerando que o recurso terapêutico para a COVID-19 requer especificidade, e diante dos avanços das pesquisas e compreensão da biologia do SARS-CoV-2 e seus mecanismos, é possível apostar no desenvolvimento de uma terapia eficaz e segura contra a doença, o que já é um recurso essencial, considerando que o coronavírus deve estar presente na população mundial durante os próximos anos, já que, o aumento de pessoas infectadas ou vacinadas propicia a mutação do vírus.

REFERÊNCIAS

[1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):470–3.

[2] Cavalcante JR, Cardoso-dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo A de P, Macário EM, Oliveira WK de, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 10 de agosto de 2020 [citado

30 de agosto de 2022];29. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/?lang=pt>

[3] Fundação Oswaldo Cruz, Gräf T. Diversidade dos coronavírus, origem e evolução do SARS-CoV-2. Em: Fiocruz/Bahia, Barral-Netto M, Barreto ML, Aragão É, organizadores. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais [Internet]. 01 ed EDUFBA; 2020 [citado 1º de setembro de 2022]. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/32370/7/vol1_cap1_diversidade%20dos%20coronav%20c3%a0rus%20origem%20e%20a0evolu%20c3%a7%20c3%a3o%20do%20SARS-CoV-2.pdf

[4] Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang G S. From SARS to SARS-Cov-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Novembro de 2020

[From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses - PMC \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584444/)

- [5] World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- [6] Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. maio de 2021;97(1147):312–20.
- [7] Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 30 de agosto de 2022];129:110337. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220305308>
- [8] O. de Almeida J, T. de Oliveira VR, Lucas dos S. Avelar J, Simões Moita B, Moreira Lima L. COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. *Rev Virtual Quim* [Internet]. 2020 [citado 1º de setembro de 2022];12(6):1464–97. Disponível em: http://rvq.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=1268&nomeArquivo=v12n6a10.pdf
- [9] Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. março de 2020;38(1):10–8.
- [10] Silva GGD da, Felício IM, Oliveira LN de, Santos AKF de S, Macêdo CL. Terapia da Covid-19 com anticorpos monoclonais. *Research, Society and Development* [Internet]. 6 de julho de 2022 [citado 30 de agosto de 2022];11(9):e20011931668–e20011931668. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31668>
- [11] Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm* [Internet]. dezembro de 2008 [citado 7 de setembro de 2022];17:758–64. Disponível em: <http://www.scielo.br/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/abstract/?lang=pt>
- [12] Kadam SB, Sukhrmani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021;61:180–202. 10.1002/jbm.202000537
- [13] Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China. *Ann Intern Med* [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 1º de setembro de 2022];M20-2671. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506769/>
- [14] Belasco AGS, Fonseca CD da. Coronavírus 2020. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 27 de março de 2020 [citado 30 de agosto de 2022];73. Disponível em: <http://www.scielo.br/rj/reben/a/59cMj854MHCwtCG7X8Pncnr/?lang=pt>
- [15] Lima CMA de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Bras* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 30 de agosto de 2022];53:V–VI. Disponível em: <http://www.scielo.br/rb/a/MsJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=en>
- [16] Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resistance Updates* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 30 de agosto de 2022];59:100794. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764621000546>
- [17] Silva S, Nascimento J, Mendes R, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. 8 de agosto de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380879/>
- [18] Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. *Immunology Letters* [Internet]. 1º de setembro de 2014 [citado 28 de setembro de 2022];161(1):96–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247814001023>
- [19] YAMADA, T. Therapeutic monoclonal antibodies. *The Keio Journal of Medicine*, v. 60, n. 2, p. 37–46, 2011.
- [20] Kirillova A, Lado A, Blatt N. Application of Monoclonal Antibody Drugs in Treatment of COVID-19: a Review. *Bionanoscience* [Internet]. 15 de junho de 2022 [citado 28 de setembro de 2022];1–19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198616/>
- [21] Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol*. novembro de 2020;88:106924.
- [22] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [citado 29 de setembro de 2022];20(6):363–74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>
- [23] Patel S, Saxena B, Mehta P. Recent updates in the clinical trials of therapeutic monoclonal antibodies targeting cytokine storm for the management of COVID-19. *Heliyon* [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 28 de setembro de 2022];7(2):e06158. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844021002632>
- [24] Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 14 de julho de 2021 [citado 29 de setembro de 2022];NEJMoa2102685. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8314785/>
- [25] Bamlanivimab Intravenous: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD [Internet]. www.webmd.com. [citado em 3 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-180355/bamlanivimab-intravenous/details#:~:text=An%20infusion%20reaction%20may%20occur>
- [26][42] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities. *JAMA* [Internet]. 6 de julho de 2021 [citado 10 de outubro de 2022];326(1):1–10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8176388/>
- [27] Baral PK, Yin J, James MNG. Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: A review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2. *Int*

- J Biol Macromol [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 29 de setembro de 2022];186:490–500. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8256663/>
- [28] Annex I Conditions Of Use, Conditions For Distribution And Patients Target And Conditions For Safety Monitoring Addressed To Member States For Unauthorized Product Regkirona (regdanvimab)[Internet]. www.ema.europa.eu [citado em 3 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
- [29] Ministério da Economia Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. www.gov.br [citado em 3 de Outubro de 2022] Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo6MAbsrevisado20072020.pdf>
- [30] Deb P, Molla MdMA, Saif-Ur-Rahman KM. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. Biosaf Health [Internet]. abril de 2021 [citado 3 de outubro de 2022];3(2):87–91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872849/>
- [31] Tocilizumab Para Pacientes com COVID-19. Revisão sistemática. [Internet]. Oxford Brazil EBM Alliance. [citado 3 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/30/tocilizumabe-para-pacientes-com-covid-19/>
- [32] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 19 de maio de 2020 [citado 3 de outubro de 2022];117(20):10970–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245089/>
- [33] Majidpoor J, Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. Biomed Pharmacother [Internet]. janeiro de 2022 [citado 3 de outubro de 2022];145:112419. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585600/>
- [34] Subramanian Loganathan, Sandeep N. Athalye & Shashank R. Joshi (2020) Itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, as a potential treatment for COVID-19 complications, Expert Opinion on Biological Therapy, 20:9, 1025-1031, DOI: 10.1080/14712598.2020.1798399. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798399>
- [35] Biocon Limited. A Multi-Centre, Open Label, Two Arm Randomized, Phase 2 Trial to Study the Efficacy and Safety of Itolizumab in COVID-19 Complications [Internet]. clinicaltrials.gov. 2021. [citado 6 de outubro de 2022] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475588>
- [36] Atal S, Fatima Z, Balakrishnan S. Approval of Itolizumab for COVID-19: A Premature Decision or Need of The Hour? BioDrugs [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 6 de outubro de 2022];34(6):705–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00448-5>
- [37] Fisher BA, Veenith T, Slade D, Gaskell C, Rowland M, Whitehouse T, et al. Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Respir Med [Internet]. março de 2022 [citado 6 de outubro de 2022];10(3):255–66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8676420/>
- [38] Taylor PC, Saurigny D, Vencovsky J, Takeuchi T, Nakamura T, Matsievskaja G, et al. Efficacy and safety of namilumab, a human monoclonal antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ligand in patients with rheumatoid arthritis (RA) with either an inadequate response to background methotrexate therapy or an inadequate response or intolerance to an anti-TNF (tumour necrosis factor) biologic therapy: a randomized, controlled trial. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 18 de abril de 2019 [citado 6 de outubro de 2022];21(1):101. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1879-x>
- [39] Masoomikarimi M, Garmabi B, Alizadeh J, et al. Advances in immunotherapy for COVID-19: A comprehensive review. 2021 Apr; 93: 107409. Published online 2021 Jan 22. doi: [10.1016/j.intimp.2021.107409](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107409)
- [40] Anexo I Resumo Das Características Do Medicamento [Internet]. [citado 10 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pt.pdf
- [41] Bian H, Zheng Z, Wei D, et al. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. 17 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127508/>
- [42] Salesi M, Shojaie B, Farajzadegan Z, Salesi N, Mohammadi E. TNF- α Blockers Showed Prophylactic Effects in Preventing COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Seronegative Spondyloarthropathies: A Case–Control Study. Rheumatol Ther [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 10 de outubro de 2022];8(3):1355–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00342-8>