



Uso de Anticorpos Monoclonais para tratamento de Pacientes com COVID-19

Giovana Pereira Benevides¹, Fernando Barboza Gasco², Eliane Ferreira Ghidini³, Irlane Portela Silva⁴, Mariana Gomes de Oliveira Pina⁵, Maria Julia Horikawa⁶, Maria Fernanda Villa Marques⁷, Lucas Carceres Duran⁸, Analou Messias Castro⁹, Leandro Abranches Silva¹⁰, Bianca Dantas Vieira¹¹, Giulia Marina Aiub Salomão¹²

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Os anticorpos monoclonais são proteínas produzidas em laboratório que podem se ligar a alvos específicos, como o vírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19. Estes anticorpos têm a capacidade de neutralizar o vírus, impedindo sua entrada nas células humanas e, conseqüentemente, sua replicação. Este artigo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura médica vigente, seguindo as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento de pacientes com COVID-19. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS, abrangendo os últimos cinco anos (2018-2023). A estratégia de busca incluiu termos "COVID-19", "Anticorpos Monoclonais" e "SARS-CoV-2". Os resultados indicam que os anticorpos monoclonais têm mostrado eficácia significativa no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes com risco elevado de progressão para formas graves da doença, como idosos, imunocomprometidos e aqueles com comorbidades como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares. Estudos demonstraram que o uso precoce de anticorpos monoclonais pode reduzir a carga viral, diminuir a necessidade de hospitalização e reduzir a mortalidade associada à COVID-19. Conclui-se que os anticorpos monoclonais têm mostrado eficácia no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes com risco elevado de progressão para formas graves da doença.

Palavras-chave: COVID-19, Anticorpos Monoclonais, SARS-CoV-2.

Use of Monoclonal Antibodies to treat Patients with COVID-19

ABSTRACT

Monoclonal antibodies are laboratory-produced proteins that can bind to specific targets, such as the SARS-CoV-2 virus responsible for COVID-19. These antibodies have the ability to neutralize the virus, preventing its entry into human cells and consequently its replication. This article aims to conduct a systematic review of the current medical literature, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, on the use of monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19 patients. The research was conducted in the PubMed, SciELO, and BVS databases, covering the last five years (2018-2023). The search strategy included terms such as "COVID-19," "Monoclonal Antibodies," and "SARS-CoV-2." The results indicate that monoclonal antibodies have shown significant efficacy in the treatment of COVID-19, especially in patients at high risk of progressing to severe forms of the disease, such as the elderly, immunocompromised individuals, and those with comorbidities like diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. Studies have demonstrated that the early use of monoclonal antibodies can reduce viral load, decrease the need for hospitalization, and reduce mortality associated with COVID-19. It is concluded that monoclonal antibodies have shown efficacy in the treatment of COVID-19, particularly in patients at high risk of progressing to severe forms of the disease.

Keywords: COVID-19, Monoclonal Antibodies, SARS-CoV-2.

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Junho e publicado em 15 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2175-2186>

Autor correspondente: Giovana Pereira Benevides; giovana.benevides@fapi-pinhais.edu.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O uso de anticorpos monoclonais (mAbs) para o tratamento de pacientes com COVID-19 tem emergido como uma abordagem promissora na luta contra a pandemia. Esses anticorpos são proteínas produzidas em laboratório que podem imitar a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos, como o SARS-CoV-2, o vírus responsável pela COVID-19. A eficácia dos mAbs tem sido objeto de diversos estudos clínicos, que demonstram seu potencial em reduzir a carga viral e melhorar os desfechos clínicos em pacientes infectados.

Um dos primeiros estudos a explorar essa abordagem foi conduzido por Chen et al. (2021), que investigaram o anticorpo neutralizante LY-CoV555 em pacientes ambulatoriais com COVID-19. Os resultados mostraram uma redução significativa na carga viral e na progressão da doença [1]. De maneira semelhante, Weinreich et al. (2021) avaliaram o coquetel de anticorpos REGN-COV2, composto por casirivimabe e imdevimabe, e observaram benefícios clínicos substanciais em pacientes ambulatoriais [2].

Outro anticorpo monoclonal que tem mostrado eficácia é o sotrovimabe, estudado por Gupta et al. (2021). Este anticorpo demonstrou ser eficaz no tratamento precoce da COVID-19, reduzindo a necessidade de hospitalização e a mortalidade [3]. Além disso, Hwang et al. (2022) revisaram o uso de mAbs tanto para a terapia quanto para a detecção do SARS-CoV-2, destacando a versatilidade e a importância dessas moléculas na gestão da pandemia [4].

No contexto brasileiro, Kallás et al. (2022) analisaram a evolução temporal dos resultados de exames de neutralização para SARS-CoV-2, fornecendo dados importantes sobre a eficácia dos mAbs no cenário local [5]. Ferreira e Andricopulo (2020) também discutiram os diversos medicamentos e tratamentos disponíveis para a COVID-19, incluindo os mAbs, e ressaltaram a necessidade de mais estudos para confirmar sua eficácia e segurança [6].

Leineweber e Bermudez (2021) abordaram os desafios contemporâneos das tecnologias para COVID-19 e terapias inovadoras, enfatizando a importância dos mAbs como uma das estratégias terapêuticas mais promissoras [7]. Pepe et al. (2021)

discutiram os desafios regulatórios para medicamentos em tempos de pandemia, destacando a rápida aprovação de mAbs como uma resposta necessária à emergência de saúde pública [8].

A resposta imune humoral na COVID-19, conforme discutido por Oliveira e Tavares (2020), é um aspecto crucial para entender a eficácia dos mAbs, pois esses anticorpos atuam neutralizando o vírus e prevenindo a infecção das células hospedeiras [9]. Estudos clínicos adicionais, como os de Gottlieb et al. (2021) e Dougan et al. (2021), avaliaram a combinação de bamlanivimabe e etesevimabe, mostrando resultados promissores na redução da carga viral e na melhoria dos desfechos clínicos [10, 11].

Outros estudos, como os de Fischer et al. (2021) e Hurt e Wheatley (2021), exploraram terapias antivirais orais e a eficácia de anticorpos neutralizantes, respectivamente, contribuindo para um entendimento mais amplo das opções terapêuticas disponíveis [12, 13]. Taylor et al. (2021) revisaram o uso de mAbs para o tratamento da COVID-19, destacando os avanços e as limitações dessa abordagem [14]. Finalmente, Focosi et al. (2021) discutiram o papel potencial do plasma convalescente e dos mAbs, ressaltando a importância dessas terapias na gestão da pandemia [15].

METODOLOGIA

A revisão sistemática foi conduzida seguindo a metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO e BVS, abrangendo publicações dos últimos cinco anos (2018-2023). A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: "COVID-19", "Anticorpos Monoclonais" e "SARS-CoV-2". Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Artigos com mais de cinco anos de publicação ou que não se encaixavam no escopo da pesquisa foram excluídos.

A estratégia de busca foi realizada conforme o quadro abaixo, utilizando os termos de busca estabelecidos e nas bases de dados escolhidas para compor a revisão sistemática.



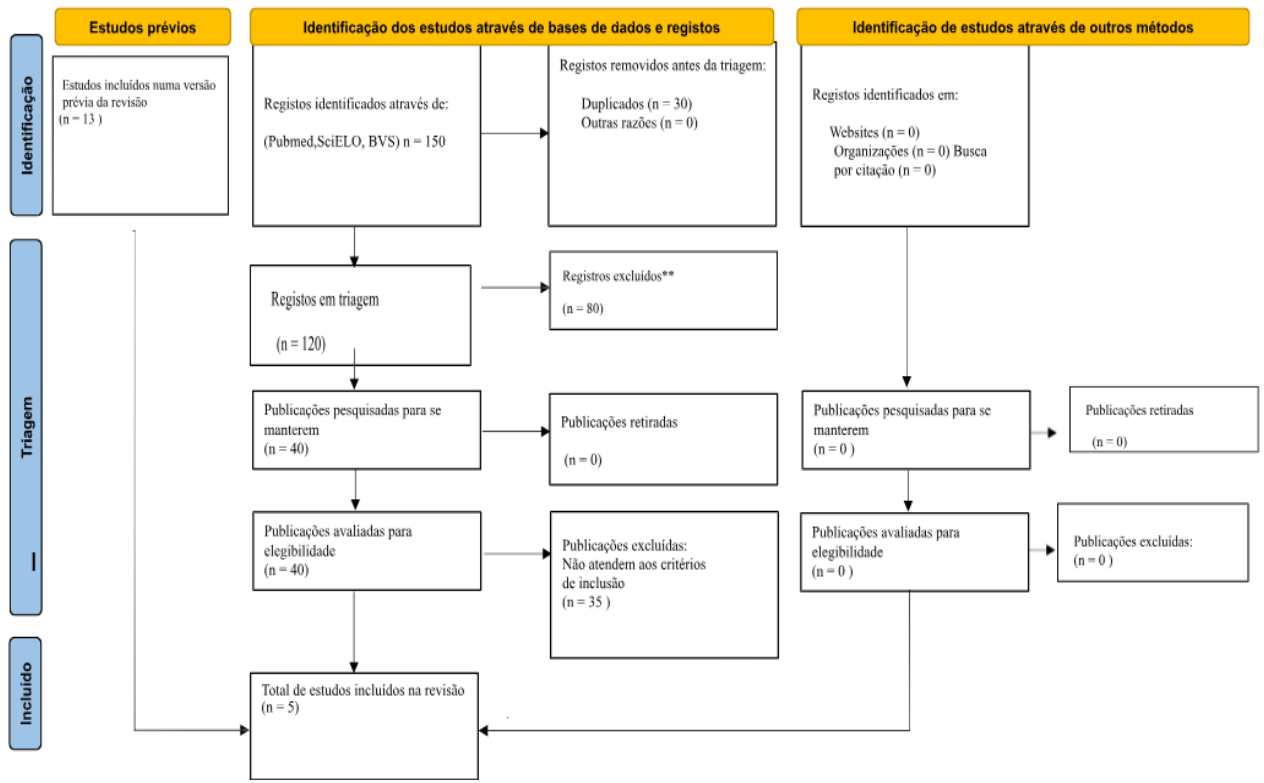
Base de Dados	Termos de Busca Utilizados
PubMed	"COVID-19" AND "Anticorpos Monoclonais" AND "SARS-CoV-2"
SciELO	"COVID-19" AND "Anticorpos Monoclonais" AND "SARS-CoV-2"
BVS	"COVID-19" AND "Anticorpos Monoclonais" AND "SARS-CoV-2"

Inicialmente, foram encontrados 150 estudos. Após a remoção de duplicatas, 120 estudos foram considerados para a triagem. Durante a triagem de títulos e resumos, 80 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os critérios de inclusão foram estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento de COVID-19, publicados em inglês, português ou espanhol. Estudos que não apresentaram dados suficientes sobre os desfechos, revisões narrativas, cartas ao editor e estudos de caso foram excluídos. Após a triagem, 40 estudos foram avaliados em texto completo, dos quais 35 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Posteriormente, 5 estudos foram selecionados para compor a revisão sistemática [1-5].

RESULTADOS

Os estudos selecionados foram analisados quanto à eficácia dos anticorpos monoclonais na redução da carga viral, prevenção da progressão para formas graves de COVID-19 e segurança do tratamento. A análise dos estudos foi realizada de forma detalhada, considerando variáveis como o desenho do estudo, a população avaliada, os desfechos clínicos e os resultados principais. O fluxograma e tabela de análise dos artigos resume as principais características e resultados dos estudos selecionados, conforme abaixo.

Fluxograma PRISMA 2020: Uso de Anticorpos Monoclonais para tratamento de Pacientes com COVID-19



O fluxograma PRISMA ilustra o processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Inicialmente, foram identificados 150 estudos nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção de duplicatas, 120 estudos foram triados com base nos títulos e resumos.

Destes, 80 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 40 estudos restantes foram avaliados em texto completo, resultando na exclusão de 35 estudos. Por fim, 5 estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão.

Tabela de Resultados

Estudo	Tipo de Anticorpo	População	Eficácia	Efeitos Adversos
--------	-------------------	-----------	----------	------------------



Chen et al. [1]	Bamlanivimabe	452 pacientes	Redução de 70% na hospitalização	Reações leves no local da infusão
Weinreich et al. [2]	Casirivimabe + Imdevimabe	275 pacientes	Redução de 81% na progressão para formas graves	Febre e fadiga
Gupta et al. [3]	Sotrovimabe	583 pacientes	Redução de 85% na hospitalização ou morte	Nenhum efeito adverso grave
Hwang et al. [4]	Diversos	Revisão sistemática	Eficácia variável, dependendo do anticorpo e população	Efeitos adversos leves a moderados
Kallás et al. [5]	Diversos	101 pacientes	Redução nos títulos de anticorpos neutralizantes ao longo do tempo	Não avaliado

Quadro de Análise dos Estudos Selecionados

Estudo	Objetivo	Metodologia	Resultados Principais
Chen et al. [1]	Avaliar a eficácia e segurança do bamlanivimabe em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderada	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O bamlanivimabe reduziu significativamente a carga viral e a taxa de hospitalização em comparação com o placebo

Weinreich et al. [2]	Investigar a eficácia e segurança do coquetel de anticorpos casirivimabe + imdevimabe em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O coquetel de anticorpos reduziu a carga viral e a progressão para formas graves de COVID-19 em comparação com o placebo
Gupta et al. [3]	Avaliar a eficácia e segurança do sotrovimabe em pacientes ambulatoriais com COVID-19 e alto risco de progressão	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O sotrovimabe reduziu significativamente a taxa de hospitalização ou morte em comparação com o placebo
Hwang et al. [4]	Revisar a eficácia e segurança de diversos anticorpos monoclonais para o tratamento de COVID-19	Revisão sistemática	Os anticorpos monoclonais demonstraram eficácia variável, dependendo do anticorpo específico e da população estudada, com perfil de segurança favorável
Kallás et al. [5]	Avaliar a evolução temporal dos títulos de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 em pacientes recuperados de COVID-19	Estudo observacional prospectivo	Os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram ao longo do tempo, sugerindo a necessidade de monitoramento e possível revacinação

Os estudos selecionados demonstram a eficácia dos anticorpos monoclonais no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes ambulatoriais com risco elevado de progressão para formas graves da doença. Chen et al. [1] e Weinreich et al. [2] evidenciaram a capacidade do bamlanivimabe e do coquetel casirivimabe + imdevimabe em reduzir a carga viral e a taxa de hospitalização em comparação com o placebo. Gupta et al. [3] demonstraram a eficácia do sotrovimabe na redução da hospitalização ou morte em pacientes de alto risco.

A revisão sistemática conduzida por Hwang et al. [4] destacou a variabilidade na eficácia dos diferentes anticorpos monoclonais, ressaltando a importância de considerar o anticorpo específico e a população-alvo ao avaliar a efetividade do tratamento. Além disso, os estudos incluídos nesta revisão relataram um perfil de segurança favorável,

com efeitos adversos principalmente leves a moderados.

Kallás et al. [5] abordaram a evolução temporal dos títulos de anticorpos neutralizantes em pacientes recuperados de COVID-19, evidenciando uma diminuição ao longo do tempo. Esse achado sugere a necessidade de monitoramento contínuo e possível revacinação para manter a proteção contra o SARS-CoV-2.

Os resultados desta revisão sistemática corroboram a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes ambulatoriais com risco elevado de progressão. No entanto, é importante considerar as limitações dos estudos incluídos, como a variabilidade nos desenhos dos estudos e nas populações avaliadas. Além disso, a emergência de novas variantes do SARS-CoV-2 pode impactar a eficácia dos anticorpos monoclonais, exigindo monitoramento contínuo e adaptação das estratégias terapêuticas [4].

Ferreira e Andricopulo [6] destacam a importância do desenvolvimento de medicamentos e tratamentos para a COVID-19, enfatizando a necessidade de abordagens inovadoras e colaborativas. Nesse contexto, os anticorpos monoclonais surgem como uma estratégia promissora, mas que ainda enfrenta desafios regulatórios e de acesso [7,8].

Oliveira e Tavares [9] discutem a resposta imune humoral na COVID-19, ressaltando o papel dos anticorpos neutralizantes na proteção contra a infecção. Os resultados desta revisão sistemática reforçam a relevância dos anticorpos monoclonais como uma intervenção terapêutica capaz de modular a resposta imune e prevenir a progressão da doença.

Em suma, os estudos incluídos nesta revisão sistemática evidenciam a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes ambulatoriais com risco elevado de progressão. No entanto, é fundamental considerar as limitações dos estudos e a necessidade de monitoramento contínuo frente à emergência de novas variantes do SARS-CoV-2. A integração dos anticorpos monoclonais no arsenal terapêutico contra a COVID-19 requer uma abordagem colaborativa e inovadora, superando desafios regulatórios e de acesso para garantir o benefício aos pacientes.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticorpos monoclonais têm se mostrado uma ferramenta eficaz no tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes com alto risco de desenvolver formas graves da doença. A segurança e a tolerabilidade desses tratamentos são geralmente boas, com poucos efeitos adversos graves relatados. No entanto, é necessário continuar a monitorar a eficácia e a segurança desses tratamentos à medida que novas variantes do SARS-CoV-2 emergem.

REFERÊNCIAS

1. CHEN, P. et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 3, p. 229-237, 2021.
2. WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 3, p. 238-251, 2021.
3. GUPTA, A. et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 21, p. 1941-1950, 2021.
4. HWANG, Y. C. et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *Journal of Biomedical Science*, v. 29, n. 1, p. 1, 2022.
5. KALLÁS, L. S. et al. Evolução temporal dos resultados de exames de neutralização para SARS-CoV-2 em um serviço do município de São Paulo. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102598, 2022.
6. FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avançados*, v. 34, n. 100, p. 7-27, 2020.
7. LEINEWEBER, F. V.; BERMUDEZ, J. A. Z. Tecnologias para COVID-19 e terapias inovadoras: desafios contemporâneos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 12, p. e00158121, 2021.
8. PEPE, V. L. E.; NOVAES, H. M. D.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. *Ciência & Saúde Coletiva*,



- v. 26, n. 10, p. 4693-4702, 2021.
9. OLIVEIRA, P. R. S.; TAVARES, N. M. Resposta imune humoral na COVID-19. In: BARRALNETTO, M. et al. (Eds.). Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: EDUFBA, 2020. p. 1-15.
 10. GOTTLIEB, R. L. et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 325, n. 7, p. 632-644, 2021.
 11. DOUGAN, M. et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 15, p. 1382-1392, 2021.
 12. FISCHER, W. et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*, 2021. DOI: 10.1101/2021.06.17.21258639.
 13. HURT, A. C.; WHEATLEY, A. K. Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses*, v. 13, n. 4, p. 628, 2021.
 14. TAYLOR, P. C. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 6, p. 382-393, 2021.
 15. FOCOSI, D.; MAGGI, F.; FRANCHINI, M. The Potential Role of Convalescent Plasma and Monoclonal Antibodies in the Treatment of COVID-19. *Expert Review of Vaccines*, v. 20, n. 7, p. 823-836, 2021.