

AVALIAÇÃO DO USO DA COLCHICINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA



Amanda Gabriele Piedade Gomes
Dália Wieck Dopazo
Larissa Sarmento Soares
Adreanne Oliveira da Silva
Larissa Camarão Jaques



Amanda Gabriele Piedade Gomes
Dália Wieck Dopazo
Larissa Sarmento Soares
Adreanne Oliveira da Silva
Larissa Camarão Jaques

AVALIAÇÃO DO USO DA COLCHICINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES INFECTADOS POR
SARS-COV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

1ª ed.

Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre
Piracanjuba-GO

1ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Gomes, Amanda Gabriele Piedade
G582A AVALIAÇÃO DO USO DA COLCHICINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
INFECTADOS POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
/ Amanda Gabriele Piedade Gomes. Dália Wieck Dopazo. Larissa Sarmiento Soares. Adreanne
Oliveira da Silva. Larissa Camarão Jaques. – Piracanjuba-GO

Editora Conhecimento Livre, 2022

78 f.: il

DOI: 10.37423/2022.edcl457

ISBN: 978-65-5367-082-2

Modo de acesso: World Wide Web

Incluir Bibliografia

1. covid-19-e-colchicina 2. ,-interações-da-colchicina 3. ,-reações-da-colchicina 4. ,-farmacêutico-
na-covid-19 I. Gomes, Amanda Gabriele Piedade II. Dopazo, Dália Wieck III. Soares, Larissa
Sarmiento IV. Silva, Adreanne Oliveira da V. Jaques, Larissa Camarão VI. Título

CDU: 615

<https://doi.org/10.37423/2022.edcl457>

**O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus
respectivos autores.**

EDITORA CONHECIMENTO LIVRE

Corpo Editorial

Dr. João Luís Ribeiro Ulhôa

Dra. Eyde Cristianne Saraiva-Bonatto

MSc. Frederico Celestino Barbosa

MSc. Carlos Eduardo de Oliveira Gontijo

MSc. Plínio Ferreira Pires

Editora Conhecimento Livre

Piracanjuba-GO

2022



10.37423/2022.edcl457



Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos direcionado até aqui. Somos imensamente gratas pelo apoio e compreensão de nossos familiares, dedicamos esse trabalho a eles e às mais de 5 milhões de vítimas da COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me direcionado ao caminho que eu deveria seguir, por ter me dado sabedoria e todas as condições necessárias para chegar até aqui. Sou muito grata aos meus pais, Anailda Almeida e George Gomes, por tudo que fizeram por mim, contribuindo grandiosamente na minha educação e vida profissional. Também sou grata aos meus familiares, amigos e aos meus professores e colaboradores da educação, do ensino fundamental ao superior, por terem ajudado na minha caminhada, em especial a nossa orientadora e coorientadora de TCC, Adreanne Oliveira e Larissa Jaques, respectivamente. Foi uma honra aprender com cada um de vocês. Muito obrigada!

Amanda Gabriele Piedade Gomes

Sou grata a Deus por tudo que se faz presente em minha vida nessa fase tão importante na qual vivo hoje. A minha família e amigos, porque foram eles que me incentivaram e inspiraram através de gestos e palavras a não desistir. À Universidade, por ter me concedido a oportunidade de um estudo de excelência durante a graduação. Aos meus orientadores e demais professores que ajudaram a chegar na conclusão deste trabalho, e que me engrandeceram com tamanho conhecimento transmitido durante esses 5 anos. E a todas as pessoas que passaram por mim e que de uma alguma forma me ajudaram a acreditar, todos foram essenciais e refletirão diretamente na profissional que serei. Muito obrigada!

Dália Wieck Dopazo

Agradeço a Deus, por estar comigo durante a realização deste trabalho, por nunca largar a minha mão nos momentos em que eu mais precisei. Aos meus pais, Luciana Soares e Rudson Soares, e a minha irmã Letícia Soares, pelo apoio, paciência e amor incondicional. Sem vocês, a realização desse sonho não seria possível. Agradeço aos meus amigos, pela força e cumplicidade ao longo dessa etapa. As minhas parceiras de TCC, Amanda e Dália, dedico toda minha gratidão, saibam que ao longo deste percurso, toda as dificuldades valeram a pena, isso prova o quanto somos capazes! Sou grata a todos os professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, em especial, às nossas orientadoras.

Larissa Sarmento Soares.

“Do homem são as preparações do coração, mas do Senhor a resposta da língua. Todos os caminhos do homem são puros aos seus olhos, mas o Senhor pesa o espírito. Confia ao Senhor as tuas obras, e teus pensamentos serão estabelecidos”.

Bíblia Sagrada. Provérbios 16:1-3

Resumo: A pandemia da COVID-19 tem provocado um grande impacto mundial, sendo causada pelo SARS-CoV-2 que surgiu em 2019, na China. Essa doença afeta vários sistemas do corpo humano, principalmente, o sistema respiratório. Foi espalhada rapidamente pelo mundo através de gotículas respiratórias de indivíduos infectados que liberam o vírus ao falar, tossir ou espirrar. Mais de 267 milhões de pessoas já foram infectadas pelo SARS-CoV-2, com mais de 5 milhões de mortes no mundo. O Brasil é o terceiro país com maior número de infectados, com mais de 22 milhões de casos e mais de 616 mil óbitos causados pela COVID-19, que pode ser sintomática ou assintomática; leve, grave ou crítica. Em sua manifestação grave há uma intensa resposta imunológica e, para modular essa resposta, vários medicamentos estão sendo estudados, como a colchicina que é um anti-inflamatório antigo e utilizada para o tratamento da gota e que possui um potencial de ação imunomoduladora. O objetivo desse estudo foi avaliar as evidências científicas sobre o uso terapêutico *off-label* da colchicina em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), composta por estudos publicados recentemente sobre a COVID-19 e até nos últimos 10 anos sobre a colchicina. A colchicina não demonstrou resultados satisfatórios na prevenção da infecção por SARS-CoV-2, em contrapartida, evidências de estudo clínico e retrospectivo observacional destacam que pacientes infectados por SARS-CoV-2 e hospitalizados apresentaram uma melhor taxa de sobrevivência em comparação com antivirais, que foram interrompidos devido a potencial interação e, a mortalidade bruta cumulativa foi menor no grupo de pacientes que utilizaram colchicina, e maior no grupo controle, com melhora clínica maior em pacientes em colchicina do que em pacientes controle. A colchicina utilizada simultaneamente com outros medicamentos contra SARS-CoV-2 apresentou redução da sua depuração, com potencial risco para toxicidade e letalidade nos pacientes. Diante disso, o papel do farmacêutico nesse manejo clínico é fundamental, de modo que possa orientar e esclarecer os riscos desse medicamento que pode causar graves reações adversas. Contudo, apesar da colchicina ter demonstrado resultados positivos em relação aos danos causados pelo SARS-CoV-2, ela pode apresentar riscos graves aos pacientes, dependendo da dose utilizada, individualidade do paciente, medicamentos utilizados concomitantemente, podendo causar até a morte. Cabendo aos profissionais da saúde uma maior atenção e avaliação do risco-benefício na escolha do tratamento farmacológico desses pacientes, visando a necessidade, eficácia e risco de cada medicamento, para assegurar o melhor tratamento e segurança do paciente.

Palavras-chave: COVID-19 e Colchicina; Interações da Colchicina; Reações da Colchicina; Farmacêutico na COVID-19.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE 2- Enzima 2 de conversão da angiotensina

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CCP - Farmacêutico de terapia intensiva

cDNA DNA- sintetizado a partir de um molde de mRNA maduro

CONEP- Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COVID-19 - Corona Virus Disease (Doença do Coronavírus) -2019

CoVs - Grupo dos coronavírus

CRAEs - Riscos de eventos adversos relacionados à colchicina

CYP 3A4 - Citocromo P450 3A4

DeCS- Descritores em Ciências da Saúde

DIMERO D - Produto de degradação da fibrina

DNA- Ácido desoxirribonucleico

E - Proteína do envelope

EPI- Equipamento de proteção individual

EUA - United States of América (Estados Unidos da América)

FDA- Food and Drug Administration (Administração de Comidas e Remédios)

FP- Peptídeo de fusão

G1- Período no ciclo celular

HR1- Heptad repeat 1

HCoV-HKU1 - Coronavírus humano HKU1

ICTV - Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus

IGG - Imunoglobulinas G (anticorpos)

IGM- Imunoglobulina M (anticorpo)

IL-1 - Interleucina

IL-6 - Interleucina-6

M - Proteína da membrana

MERS - Síndrome respiratória do Médio Oriente

NLRP3 - NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (complexo inflamassoma NLRP3)

NPR3 - Receptor 3 do peptídeo natriurético

OFF-LABEL - Uso não aprovado, que não consta da bula.

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PCR - Polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)

P-gp - Glicoproteína P

R0 - Número replicativo

RAM's - Reação adversa a medicamento

RBD - Domínio de ligação ao receptor

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RNA - Ribonucleic Acid (ácido ribonucleico)

RT-Qpcr - Quantitative fluorescence-based reverse transcription polymerase chain reaction (Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase)

Ro-BatCoV HKU-9 - Rousettus bat coronavirus HKU9

SARS-CoV-2 - Síndrome respiratória aguda grave coronavirus 2

SDRA - Síndrome da doença respiratória aguda

SEFH - Sociedade Espanhola de Farmacêuticos Hospitalares

SESPA - Secretaria de Estado da Saúde do Pará

S-SPIKE - Proteína de Pico do SARS-CoV-2

UI - Unidade Internacional

USP - Universidade de São Paulo

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VOC ÔMICRON - Variante de Preocupação Ômicron

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore filogenética das sequências completas do genoma da SARS-CoV-2, SARSr-CoVs e outros betacoronavírus	18
Figura 2. Representação esquemática da estrutura do Coronavírus	19
Figura 3. Desenho esquemático do mecanismo de entrada na célula e ciclo do SARS-CoV-2	20
Figura 4. Situação global da COVID-19 até 10 de dezembro de 2021	23
Figura 5. Situação da COVID-19 por país até 1º de dezembro de 2021	23
Figura 6. Situação da COVID-19 no Brasil até 10 de dezembro de 2021	24
Figura 7. Situação da COVID-19 no Pará até 11 de dezembro de 2021	24
Figura 8. Realização do exame RT-qPCR para COVID-19	26
Figura 9. Colchicum autumnale, flor	28
Figura 10. Estrutura química da Colchicina	29
Figura 11. As seis fases realizadas para elaboração da revisão integrativa	33
Figura 12. As três fases de construção da Análise de Conteúdo	35
Figura 13. Fluxograma prisma de seleção dos artigos com cruzamento COVID-19 e Colchicina	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características das variantes emergentes do SARS-CoV-2 em todo o mundo	16
Quadro 2. Organização dos artigos selecionados para a pesquisa	34
Quadro 3. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS e PubMed, utilizando o cruzamento COVID-19 e Colchicina	37
Quadro 4. Fator de impacto dos periódicos dos artigos selecionados	41
Quadro 5. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS utilizando o cruzamento: Interações da Colchicina e Reações da Colchicina	49
Quadro 6. Medicamentos que podem causar interações com a Colchicina	55
Quadro 7. Categoria dos riscos de eventos adversos relacionados a colchicina	56
Quadro 8. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS utilizando o cruzamento: O papel do farmacêutico na COVID-19	57

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1 ETIOLOGIA DO SARS-COV-2.....	14
2.1.1 VARIANTES DO SARS-COV-2	15
2.2 TAXONOMIA E CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DO SARS-COV-2.....	17
2.2.1 REPLICAÇÃO VIRAL.....	20
2.3 PATOGENIA DO SARS-COV-2	21
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA COVID-19	21
2.5 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19	22
2.5.1 MODO DE TRANSMISSÃO E PREVALÊNCIA	24
2.6 DIAGNÓSTICO	25
2.7 TRATAMENTO	27
2.8 COLCHICINA: FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA.....	28
2.8.1 COLCHICINA E COVID-19	30
2.8.2 REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO A COLCHICINA.....	31
3. OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 TIPO DE ESTUDO	32
4.2 COLETA DE DADOS	33
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	33
4.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	34
4.5.1 PRÉ-ANÁLISE	35
4.5.2 ANÁLISE	35
4.5.3 TRATAMENTO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	35

4.6 ASPECTOS ÉTICOS	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DOS RESULTADOS CLÍNICOS QUANTO AO USO DA COLCHICINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2.....	36
5.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E REAÇÕES ADVERSAS DA COLCHICINA E OS POTENCIAIS RISCOS EM PACIENTES COM COVID-19	47
5.3 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL DA COLCHICINA	56
6 CONCLUSÃO.....	62
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

Declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a COVID-19, assim nomeada pela OMS em 11 de fevereiro de 2020 (OMS, 2020) tem causado um grande impacto mundial, pois afeta vários sistemas do corpo humano, principalmente, o sistema respiratório (YUKI; KOUTSOGIANNAKI; FUJIOGI, 2020). De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) (2020), o nome do vírus que causa a COVID-19 é SARS-CoV-2, que foi visto pela primeira vez em 2019.

O vírus espalhou-se rapidamente pelo mundo através da transmissão de gotículas respiratórias de indivíduos infectados que liberam secreções respiratórias ao falar, tossir ou espirrar. Essas secreções entram em contato com as mucosas de outro indivíduo e a complicação da doença causada por ele pode acontecer em pessoas de qualquer idade e saudáveis, porém, ocorre principalmente em adultos, com idade avançada ou que tenham comorbidades, sendo fatores de risco para doenças graves (MCINTOSH, 2020).

De acordo com o Painel do Coronavírus da OMS, até o dia 10 de dezembro de 2021, já foram confirmados mais de 267 milhões de casos de COVID-19, com mais de 5 milhões de mortes no mundo. Já no Brasil, de janeiro de 2020 a 10 de dezembro de 2021, há mais de 22 milhões de casos confirmados e mais de 616 mil mortes devido a doença causada pelo SARS-CoV-2 (OMS, 2021). E no Estado do Pará, de acordo com a Secretaria de Estado da Saúde do Pará (SESPA) (2021), até o dia 11 de dezembro de 2021 foram confirmados mais de 615 mil casos e mais de 16 mil óbitos por COVID-19.

A complicação pela infecção exige tratamento hospitalar, com oxigenioterapia, intubação, entre outros suportes, que auxiliam nas manifestações dessa doença, como insuficiência respiratória aguda grave (ALVAREZ; VIGIL, 2020). A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser sintomática ou assintomática. Quando sintomática, o indivíduo pode apresentar febre, fadiga, tosse, anorexia, mialgias, dispneia, entre outras manifestações clínicas e a gravidade da COVID-19 pode ser leve, causando pneumonia; grave, causando dispneia; e crítica, causando insuficiência respiratória ou disfunção multiorgânica (MCINTOSH, 2020).

A criação de diretrizes para o tratamento de infectados por SARS-CoV-2 é fundamental, de modo que possam direcionar os profissionais da saúde na escolha do tratamento da COVID-19 e, em contexto de pandemia, drogas que não possuem sua eficácia comprovada, são incluídas em protocolos para o

tratamento de doenças em âmbito mundial, além disso, a decisão clínica deixa de ser racional, o que pode consequentemente ocasionar eventos adversos (FALAVIGNA et al., 2021).

Em casos graves da COVID-19, há uma intensa resposta imunológica, diante disso, estão sendo estudados vários medicamentos, como: colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, entre outros. De modo que possam modular essa resposta, já que esses medicamentos possuem capacidade de inibir a resposta inflamatória (BHERING et al., 2021).

A colchicina é um alcalóide tricíclico, um produto natural e antigota utilizado desde a Idade Média. Atualmente é aplicado em várias doenças, com capacidade de interromper a divisão celular animal *in vivo*, com ação anti-inflamatória, antifibrótica, antimicótica e antiosteolítica (BRAZ, 2014).

Esse anti-inflamatório demonstrou melhorar casos moderados e graves de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (OLIVEIRA, 2020). Além disso, esse medicamento contém uma ação potencialmente imunomoduladora, que pode ser fundamental para o tratamento dessa infecção (QUINTERO et al., 2021). Diante disso, o objetivo desse estudo está voltado para a relação colchicina-COVID-19.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ETIOLOGIA DO SARS-COV-2

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS; 2021), informa que a OMS foi alertada em 31 de dezembro de 2019 a respeito de alguns casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China e, em 7 de janeiro de 2020, foi confirmado pelas autoridades chinesas que identificaram um novo tipo de coronavírus. Já em 11 de março de 2020, a OMS caracterizou a COVID-19 como uma pandemia.

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV; 2020), o vírus que causa a doença coronavírus foi nomeado como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que pertence ao gênero existente *coronavírus*, que está relacionada à síndrome respiratória aguda grave. A doença que ele causa foi nomeada como doença do coronavírus (OMS, 2021).

O SARS-CoV-2 desses pacientes com pneumonia que tiveram ligação ao mercado de frutos do mar e animais vivos espalhou-se rapidamente a nível mundial (SAFADI, 2020). A infecção pelo SARS-CoV-2 é uma das maiores preocupações do setor de saúde atualmente (LAI et al., 2020). Esse patógeno está intimamente relacionado a dois coronavírus semelhantes à síndrome respiratória aguda derivada do morcego, bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21 (ANDERSEN et al., 2020).

2.1.1 VARIANTES DO SARS-COV-2

Segundo os autores Silva e Pena (2021), devido à rápida disseminação do SARS-CoV-2, vários laboratórios de saúde pública foram mobilizados para investigar e rastrear o surgimento de mutações. De acordo com Gisaid (2021), seis variantes preocupantes surgiram e se espalharam rapidamente pelo mundo, sendo elas: alfa (Reino Unido); beta (África do Sul); gama (Brasil); epsilon (EUA); epsilon (EUA); e delta (Índia), (Quadro 1).

Quadro 1: Características das variantes emergentes do SARS-CoV-2 em todo o mundo.

NOME OFICIAL	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.427	B.1.429	B.1.617.2	B.1.1.529
RÓTULO OMS	Alfa	Beta	Gama	Epsilon	Epsilon	Delta	VOC Ômicron
OUTROS NOMES USADOS	N501YV1, 20I / 501YV1, VOC 202012/1	N501YV2, 20H501YV2, VOC 202012/2	N501YV3, 20J / 501YV3, VOC 202012/3	20C / S: 452R	CAL.20C, 20C / S: 452R	20A / S: 478 K	-
PAÍS ONDE FOI RELATADO PELA PRIMEIRA VEZ	Reino Unido	África do Sul	Brasil	EUA	EUA	Índia	África do sul
TRANSMISSIBILIDADE	Transmissão aumentada em ~ 50%	~ 50% de aumento na transmissão	Estimado em 1,7 a 2,4	Transmissão aumentada de ~ 20%	Transmissão aumentada de ~ 20%	Aumento da transmissibilidade	~90% em aproximadamente 25 dias
LETALIDADE	Potencial gravidade aumentada com base em hospitalizações e taxas de mortalidade	Não leva a um aumento na taxa de mortalidade	Ainda não estabelecido	Ainda não estabelecido	Ainda não estabelecido	Ainda não estabelecido	Ainda não estabelecido

Fonte: Adaptado de Silva e Pena, 2021; He et al., 2021.

No dia 26 de novembro de 2021, com o parecer do Grupo Técnico Consultivo da OMS sobre Evolução Viral, foi relatada pela República da África do Sul à OMS, uma nova variante chamada VOC Omicron (inicialmente denominada B.1.1.529) (PAHO/WHO, 2021). Desde sua primeira aparição em novembro de 2019, milhares de mutações SARS-CoV-2 foram identificadas em todo o mundo (GISAID 2021).

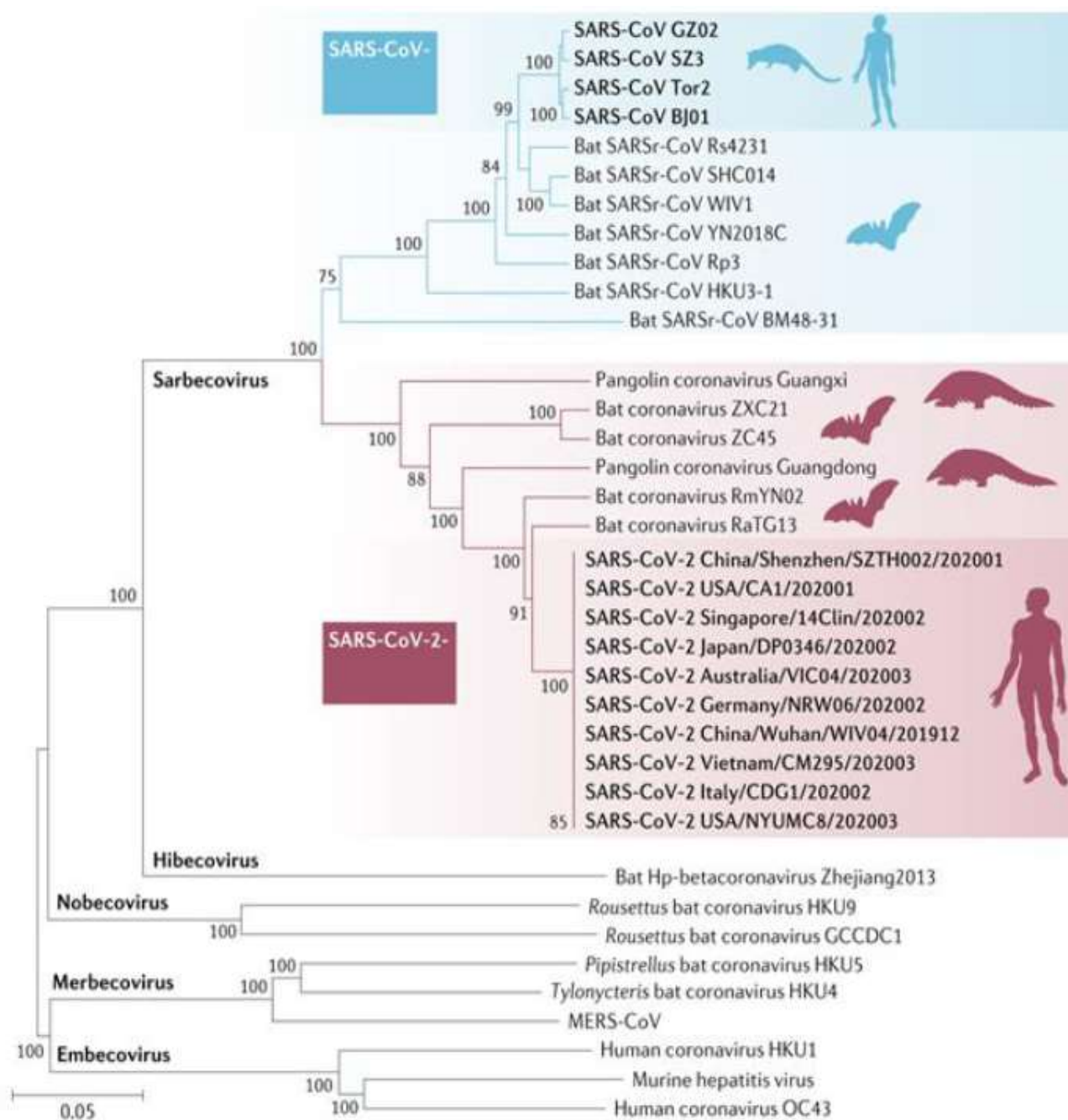
O sequenciamento do VOC Omicron mostra aproximadamente 50 mutações em seu genoma, incluindo mais de 30 na proteína spike usada para se ligar às células hospedeiras, diferenciando-a de outras variantes conhecidas. Este é um motivo de preocupação, uma vez que os anticorpos induzidos por vacina ou infecção natural que neutralizam o vírus têm como alvo principal a proteína spike (Petersen et al., 2021). Embora nenhuma preocupação clínica alarmante tenha sido levantada até o momento, essas principais lacunas de conhecimento sobre VOC Omicron devem ser tratadas com cautela (Karim e Karim, 2021).

2.2 TAXONOMIA E CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DO SARS-COV-2

De acordo com as conclusões do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV, 2020), o SARS-CoV-2 pertence ao subgênero *Sarbecovirus*, a linha do tipo B do beta-coronavírus, a subfamília *Orthocoronavirinae*, a família *Coronaviridae* e a ordem *Nidovirales*.

A família *Coronaviridae* está dividida em 4 tipos: alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus. Outros representantes do gênero beta-coronavírus além do SARS-CoV-2, incluem: SARS-CoV; MERS-CoV; HCoV- HKU-1; CoV de morcegos HKU-4 e HKU-5; Ro-BatCoV HKU-9; HCoV-OC43; BetaCov-1 e MurineCov. Juntamente com seis outros vírus: MERS-CoV; SARS-CoV; HCoV-229E; HCoV-HKU-1; HCoV-NL63 e HCoV-OC43; e SARS-CoV-2, pertence ao grupo dos coronavírus (CoVs) patogênicos para humanos (dos quais dois pertencem ao alfa-coronavírus e cinco ao beta-coronavírus) (Figura 1) (GORBALENYA et al., 202; LU; SHI, 2020).

Figura 1. Árvore filogenética das sequências completas do genoma de SARS-CoV-2, SARSr-CoVs e outros betacoronavírus.

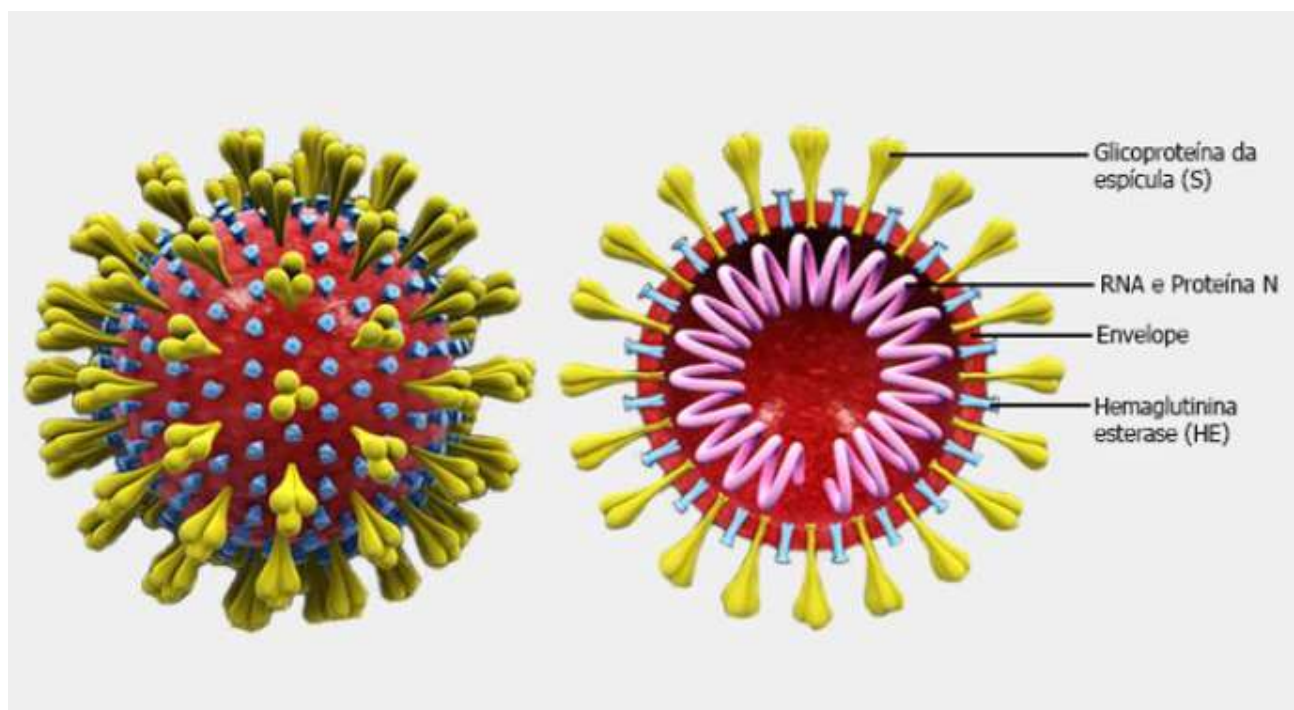


Fonte: HU *et al.*, 2021.

No que se refere a morfologia do patógeno em questão, os CoVs são vírus de RNA e têm os maiores genomas (26-32 kb) entre todos os vírus de RNA da mesma família. Cada transcrição viral tem uma estrutura de 5 capas e uma cauda de 3 poli (A). O diâmetro de um único vírion é 50-200 nm. Na maioria das vezes, o vírion de SARS-CoV-2 tem uma forma esférica, mas também ocorrem formas pleomórficas

e ovais. O envelope viral é constituído por três proteínas: a proteína S-spike que forma os peplômeros e dá ao vírus uma característica de coroa, proteína da membrana M e proteína do envelope E, que fornecem o anel estrutura. Há também uma quarta proteína, a proteína N-nucleocapsídeo, uma fosfoproteína, que é um componente estrutural do nucleocapsídeo (Figura 2) (PLANT et al., 2021; RAMBAUT et al., 2020; FARIA et al., 2021).

Figura 2. Representação esquemática da estrutura do Coronavírus.



Fonte: Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, 2020.

A proteína “S” pertence às glicoproteínas de fusão do grupo I. É caracterizado por uma estrutura homotrimérica com uma única conformação superior e duas conformações inferiores de identidade da sequência de aminoácidos da proteína “S” entre SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 é cerca de 75,5%. O pico é composto por duas subunidades: o N-terminal S1 e o C-terminal S2, responsável pela associação com a célula hospedeira e endocitose do vírion, respectivamente (ZHU et al., 2020).

Entre eles está uma região de 4 aminoácidos, envolvida na clivagem da furinateína durante a biossíntese, que distingue SARS-CoV-2 de SARS-CoV-1. A subunidade S1 contém um receptor de ligação de domínio de 200 aminoácidos (RBD) conhecido como o Domínio CTD-C-terminal (WALLS et al., 2020).

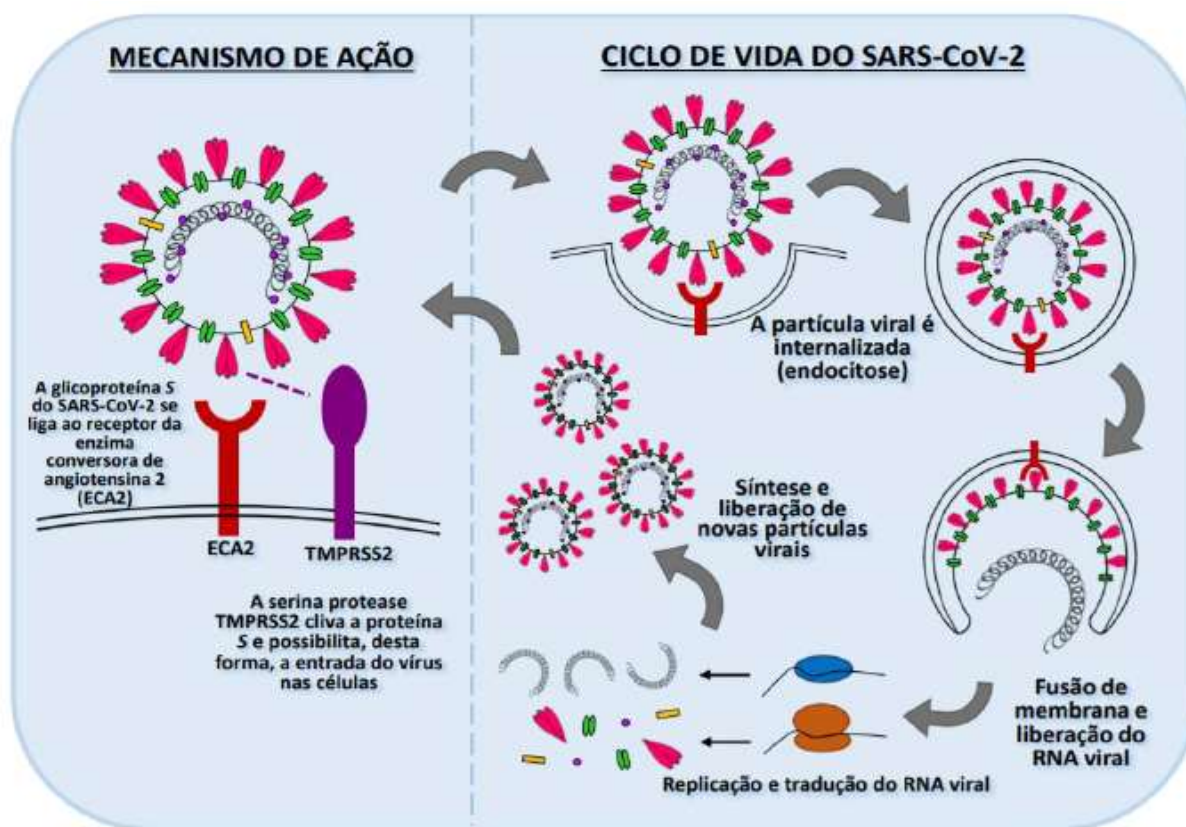
As subunidades S1 e S2 do SARS-CoV-2 têm aproximadamente 64% e 90% de semelhança com as subunidades análogas em SARS-CoV-1, respectivamente. Uma proteína estrutural “E” participa da

formação de novos vírions que são principalmente construídos a partir do material da célula hospedeira. É caracterizada por uma grande quantidade de valina e tem uma menor porcentagem de guanina-citosina do que a proteína estrutural análoga SARS-CoV-1. Provavelmente ainda tem uma estrutura mais semelhante ao SARS-CoV-1 análogo do que outras proteínas, em particular a proteína M (LEARY et al., 2020).

2.2.1 REPLICAÇÃO VIRAL

A primeira etapa da infecção é a ligação do vírus a uma célula hospedeira por meio de seu receptor-alvo. A subunidade S1 da proteína S contém o domínio de ligação ao receptor que se liga ao domínio da peptidase da enzima 2 de conversora da angiotensina (ACE 2). No SARS-CoV-2, a subunidade S2 está altamente preservada sendo o principal alvo antiviral (CEVIK; BAMFORD, 2020). Segundo o instituto israelita Albert Einstein (2020), O SARS-CoV-2 infecta a célula hospedeira através da utilização da protease TMPRSS2 e do receptor da ECA2, internalizando a partícula viral por endocitose, que por sua vez, libera seu material genético por fusão de membrana. Com isso, ocorre a síntese e liberação de novas partículas virais.

Figura 3. Desenho esquemático do mecanismo de entrada na célula e ciclo do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado do Instituto Israelita Albert Einstein, 2020.

2.3 PATOGENIA DO SARS-COV-2

A virulência do SARS-CoV-2 está relacionada ao seu alto número replicativo (R_0). O R_0 do vírus varia de 2,4 a 3,3, ou seja, uma pessoa infectada com o SARS-CoV-2 pode transmitir o vírus para até três outras pessoas, o que gera um crescimento exponencial na quantidade de infectados (WÖLFEL et al., 2020).

Além disso, o vírus em questão, interage preferencialmente com o receptor da ACE 2 e tem diferenças estruturais em suas proteínas de superfície que permitem uma ligação mais forte ao receptor ACE 2 e maior eficiência na invasão de células hospedeiras. O SARS-CoV-2 também tem maior afinidade com o trato respiratório superior e a conjuntiva. Diante disso, pode infectar o trato respiratório superior e conduzir as vias aéreas com mais facilidade (HUI et al., 2020).

A cinética da carga viral também pode explicar algumas das peculiaridades da COVID-19. No trato respiratório, a carga máxima de SARS-CoV-2 é observada no momento do início dos sintomas ou na primeira semana da doença, com declínio subsequente, o que indica o maior potencial de infecciosidade imediatamente antes ou nos primeiros cinco dias do início dos sintomas (CEVIK et al., 2020).

Pacientes gravemente enfermos ou imunocomprometidos podem ter liberação de vírus relativamente prolongada, e alguns pacientes podem ter liberação de RNA intermitente; no entanto, resultados de baixo nível próximo ao limite de detecção podem não constituir partículas virais infecciosas. Embora indivíduos assintomáticos (aqueles sem sintomas durante a infecção) possam transmitir o vírus, seu grau relativo de infecciosidade parece ser limitado (CHENG et al., 2020).

Pessoas com sintomas leves e aqueles cujos sintomas não apareceram ainda carregam grandes quantidades de vírus no trato respiratório superior, o que pode contribuir para a disseminação fácil e rápida de SARS-CoV-2. A transmissão sintomática e pré-sintomática (um a dois dias antes do início dos sintomas) provavelmente desempenha um papel maior na disseminação de SARS-CoV-2. Uma combinação de medidas preventivas, como distanciamento físico e testes, rastreamento e autoisolamento, continua a ser necessária (MEYEROWITZ et al., 2020).

2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA COVID-19

A característica clínica de uma doença está relacionada aos sintomas que são apresentados como manifestação da enfermidade, no caso da COVID-19 esses sintomas estão estritamente relacionados à faixa etária e ao perfil clínico dos pacientes, uma vez que organismos mais debilitados tendem a

apresentar formas mais agressivas da doença (PANETTA et al., 2020). Nesse sentido, a COVID-19 possui suas características clínicas organizadas em quatro categorias, sendo elas: 1- Sintomas comuns; 2- Sintomas menos comuns; 3- Sintomas raros e 4- Sintomas graves (BRASIL, 2020).

Os sintomas comuns incluem febre, tosse seca e fadiga. Os sintomas menos comuns se apresentam por perda de paladar ou cheiro, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, dor de cabeça, dores musculares ou articulares, diferentes tipos de erupção cutânea, náusea, vômito, diarreia, calafrios ou tonturas. Os sintomas raros são irritabilidade, distúrbio no sono e complicações neurológicas. E os sintomas graves são descritos como falta de ar, perda de apetite, dor persistente ou pressão no peito e febre alta (OMS, 2020).

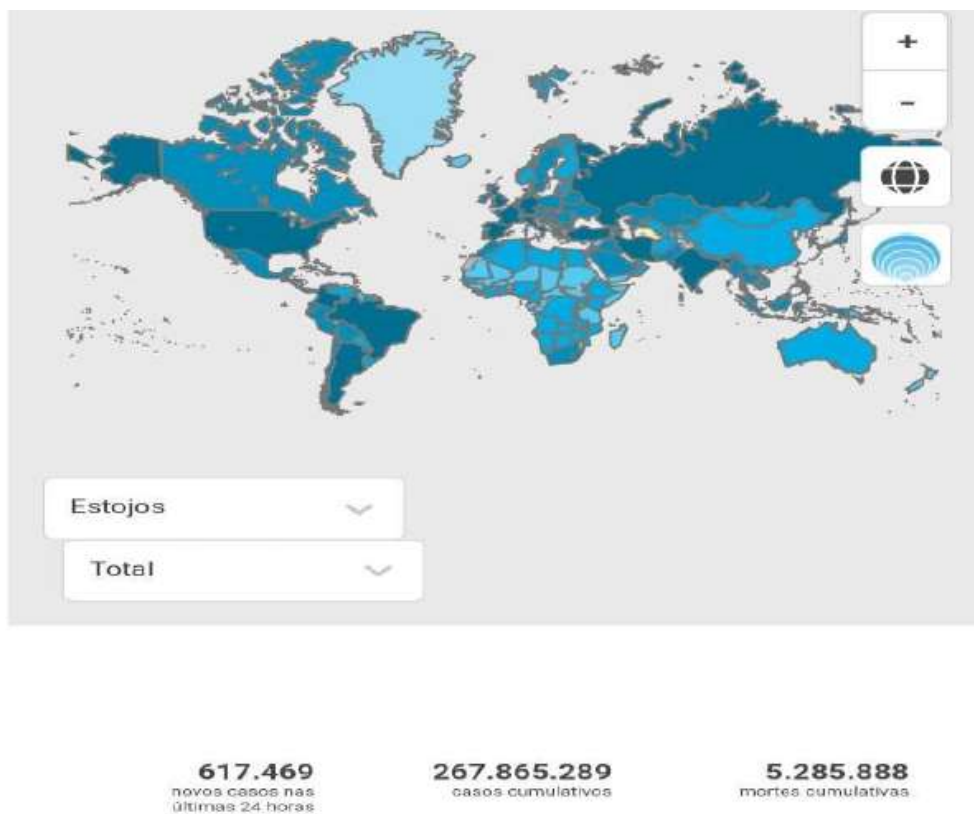
Martins et al., (2021), destacam que crianças na sua maioria, apresentam quadros assintomáticos ou leves, com predomínio de febre, tosse e sintomas gastrointestinais. Em contrapartida, os estudos realizados por Huang et al., (2020) e Shi et al., (2020), nos quais a maioria dos pacientes eram idosos, os sintomas mais apresentados foram: febre, tosse, falta de ar e pneumonia, de moderada a grave. Choi et al., (2020), realizaram um estudo com pacientes de idade entre 20 e 29 anos e constataram que 33,1% deles eram assintomáticos na admissão hospitalar e 41,3% apresentaram pneumonia leve. De acordo com Ejaz et al., (2020), outros fatores intensificadores dos sintomas e gravidades da COVID-19 são as comorbidades pré-existentes nos infectados pelo SAR-CoV-2. Os autores relatam que comorbidades como diabetes, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares, têm maior risco de desenvolver infecção. Visto que várias doenças metabólicas e infecciosas afetam a gravidade da COVID-19 e desempenham um papel fundamental no estabelecimento de sintomas complexos.

2.5 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

O Painel do Coronavírus da OMS mostra que até o dia 10 de dezembro de 2021, já foram confirmados mais de 267 milhões de casos de COVID-19 no mundo, com mais de 5 milhões de óbitos notificados à OMS (Figura 4) e que na situação por país (Figura 5) os EUA é o país com maior número de casos confirmados da infecção por SARS-CoV-2, seguido pela Índia e Brasil, respectivamente (OMS, 2021).

O Brasil, de janeiro de 2020 até o dia 10 de dezembro de 2021, confirmou mais de 22 milhões de casos e mais de 616 mil mortes por COVID-19 (Figura 6) (OMS, 2021). De acordo com a SESPA, até o dia 11 de dezembro de 2021, já foram confirmados mais de 615 mil casos e mais de 16 mil óbitos por COVID-19 no estado do Pará (Figura 7).

Figura 4. Situação Global de COVID-19 até 10 de dezembro de 2021.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021.

Figura 5. Situação de COVID-19 por país até 10 de dezembro de 2021.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021.

Figura 6. Situação de COVID-19 no Brasil até 10 de dezembro de 2021.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021.

Figura 7: Situação de COVID-19 no Pará até 11 de dezembro de 2021.



Fonte: Adaptado de SESPA, 2021.

2.5.1 MODO DE TRANSMISSÃO E PREVALÊNCIA

Assim como os outros coronavírus, o mecanismo primário de transmissão do SARS-CoV-2 é por meio de gotículas respiratórias infectadas, com infecção viral ocorrendo por contato direto ou indireto com a mucosa nasal, conjuntiva ou oral, quando as partículas respiratórias são inaladas ou depositadas nessas membranas (QIU et al., 2020). Os receptores alvos do hospedeiro são encontrados

principalmente no epitélio do trato respiratório humano, incluindo a orofaringe e as vias aéreas superiores. A conjuntiva e o trato gastrointestinal também são suscetíveis à infecção e podem servir como portais de transmissão (CEVIK et al., 2020).

O risco de transmissão depende de fatores como padrão de contato, ambiente, infecciosidade do hospedeiro e fatores socioeconômicos, uma vez que em regiões mais pobres do globo, em decorrência da dificuldade em manter o isolamento ou distanciamento social, as infecções são mais frequentes. A maior parte da transmissão ocorre por meio de contato próximo (como 15 minutos cara a cara em um espaço de 2 m), e a disseminação é especialmente eficiente dentro de casa e por meio de reuniões de familiares e amigos (YAN et al., 2020).

As taxas de transmissão secundária domiciliar, referente à proporção de indivíduos suscetíveis que são infectados em um grupo de contatos suscetíveis com um caso primário, varia de 4% a 35%. Dormir no mesmo quarto ou ser cônjuge de um indivíduo infectado aumenta o risco de infecção, mas o isolamento da pessoa infectada longe da família está relacionado a um menor risco de propagação da doença (MARTINS et al., 2020). O risco de infecção aumenta substancialmente em ambientes fechados em comparação com ambientes externos (HUI et al., 2020).

Uma revisão sistemática de agrupamentos de transmissão, realizada por Garcia; Gany e Counotte (2020), descobriram que a maioria dos eventos de super-espalhamento ocorreram em ambientes fechados e que a transmissão de aerossol ainda pode ser um fator durante a permanência prolongada em ambientes internos lotados e mal ventilados, o que significa que a transmissão pode ocorrer a uma distância > 2 m. De acordo com o estudo de Soy et al., (2020), aproximadamente de 10 a 20% dos casos de infecção por SARS-CoV-2, podem evoluir para pneumonia intersticial e síndrome da doença respiratória aguda (SDRA), em especial nos indivíduos que possuem comorbidades e idade avançada.

2.6 DIAGNÓSTICO

Pacientes suspeitos pela infecção por SARS-CoV-2, propõe-se a confirmação do diagnóstico através de testes laboratoriais (MICHELIN; LINS; FALAVIGNA, 2020). Porém, os desafios encontrados para o diagnóstico da COVID-19 são de caráter mundial, principalmente pela detecção do resultado no momento ideal no material biológico. A demanda de testes a serem analisados em decorrência da urgência de se ter o resultado em tempo hábil e a definição de marcadores biológicos (LIPPI; SIMUNDIC; PLEBANI, 2020).

O que tem sido adotado pela equipe multiprofissional da maior parte dos países é o protocolo internacional desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim (2020), recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) (2020). Nesse ponto, de acordo com Falci; Emery e Andriolo (2020), o diagnóstico laboratorial da identificação do SARS-CoV-2 pode ser feito com auxílio de dois exames principais: RT-qPCR (*Quantitative fluorescence-based reverse transcription polymerase chain reaction*) e metodologias dos testes rápidos sorológicos validados.

O primeiro deles é o RT-qPCR (padrão ouro), trata-se da detecção através da amplificação da sequência do material genético do vírus, a amostra colhida é de secreção nasal, de swab orofaringe (garganta) ou amostras de escarro; lembrando que o teste analisa a presença ou ausência do gene (RNA) nos primeiros dias, (FIOCRUZ, 2020). Junior e Arnt (2020) explicam que esta técnica é responsável pela síntese de um DNA complementar a partir de um RNA molde, o chamado cDNA. Portanto, a amplificação do cDNA da reação, ocorre pela fluorescência emitida pelo produto a cada ciclo, quantificado através de um sistema de equipamentos com monitoramento da fluorescência emitida. A Figura 8 demonstra as etapas do teste RT-qPCR.

Figura 8. Realização do exame RT-qPCR para COVID-19.



Fonte: HUB Campinas, 2020.

Por fim, as metodologias para o teste sorológico, consistem em dois testes, o primeiro, visa identificar anticorpo específico produzido pelo corpo humano contra o vírus SARS-CoV-2 ou ele também pode detectar antígeno desse vírus. Isso é feito através de uma amostra de sangue do paciente, buscando detectar os anticorpos das classes IgM e IgG. Para que o teste tenha maior sensibilidade, é recomendado que seja realizado, pelo menos, 10 dias após o início dos sintomas. Isso se deve ao fato de que produção de anticorpos no organismo só ocorre depois de um período mínimo após a exposição ao vírus (GREEN et al., 2020).

O segundo é o teste rápido, basicamente ele é uma lâmina de nitrocelulose (uma espécie de papel) que reage com a amostra e apresenta uma indicação visual em caso positivo. Estão disponíveis no mercado dois tipos de testes rápidos: de antígeno (que detectam proteínas do vírus na fase de atividade da infecção) e os de anticorpos (que identificam uma resposta imunológica do corpo em relação ao vírus). A vantagem desses testes seria a obtenção de resultados rápidos para a decisão da conduta (SOUSA et al., 2020).

Para os desafios dos marcadores genéticos para um tempo hábil, antes os genes considerados para a identificação incluíam: *n* (proteína *N-nucleocapsídeo*), *e* (proteína do envelope), *s* (Spike) e *rpm* (RNA-dependente) (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020). Atualmente, o Ministério da Saúde brasileiro (2019) recomenda a detecção de um único marcador genético, pois com demanda em alta é necessário ter agilidade nesses processos, dessa forma, o gene com maior sensibilidade como alvo, é o gene *e*.

2.7 TRATAMENTO

Até o momento não há um medicamento específico para a COVID-19, porém, conforme as dinâmicas da pandemia a produção de estratégias são revisadas continuamente, com o objetivo de proporcionar uniformidade nas indicações terapêuticas e rápida resposta para o tratamento (BRASIL, 2020).

Uma das linhas de pesquisa está ligada a principal porta de entrada para a reprodução deste vírus, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 humana (ECA2), pois ela funciona como receptor do vírus no organismo humano (KARIMI-ZARCHIA M et al., 2020). Esta interação rápida, com o tempo, causa uma infecção no tecido respiratório, isto é, uma lesão pulmonar grave chamada microangiopatia trombótica, gerando resultados clínicos preocupantes em pacientes hospitalizados, com isso, culmina na ativação de várias cascatas no sistema complemento (RISITANO et al., 2020). Visto que é o principal mediador humoral, ou seja, ele é um dos mecanismos efetores mais importantes da resposta imune inata contra microrganismos (Li G. et al., 2020).

Diante deste cenário, Risitano et al., (2020), propõem que o manejo clínico seja voltado a combater a resposta do sistema complemento, a coagulação e a inflamação causada pelo SARS-CoV-2 no sistema respiratório. Os alvos, a princípio, estão relacionados a medicamentos com inibidores da ACE 2, drogas antivirais e especificamente, fármacos que atuam na fase inflamatória. Assim, as respostas destas indicações terapêuticas estão voltadas para o ‘tratamento inicial’, avançar em terapias auxiliares e de suporte à pandemia, capazes de ajudar os países a lidar melhor com os impactos sociais e econômicos dela decorrentes (DE NEGRI F. E KOELLER P., 2020).

Um dos fármacos analisados para atuar no ciclo inflamatório é o chamado Colchicina. Estudos observacionais levantaram a possível relação entre o seu uso no tratamento inicial e benefício clínico para o paciente com COVID-19, com redução dos sintomas e outros parâmetros associados (MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL, 2021).

2.8 COLCHICINA: FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

Hérpace nativa de prados, bosques relvados e margens de rios em sudeste da Irlanda, Inglaterra, Holanda e Dinamarca e em altitudes entre 400 e 1.200 m, varia a leste da Polônia e ao sul da Espanha e centro Itália e Norte da África (AKBAR, 2020). Popularmente conhecida como açafão de outono, açafão do prado, açafão roxo, entre outros. Ela é descrita como planta perene com 10 a 40 cm de altura, com floração típica no outono (JAEGER; FLESCHE, 1990). Sua categoria taxonômica, segundo o Global Biodiversity Information Facility (GBIF) (2021), são: Reino = *Plantae*; filo = Tracheophyta; classe = *Liliopsida*; ordem = *Liliales*; família = *Colchicaceae*; gênero = *Colchicum* L. (Figura 9).

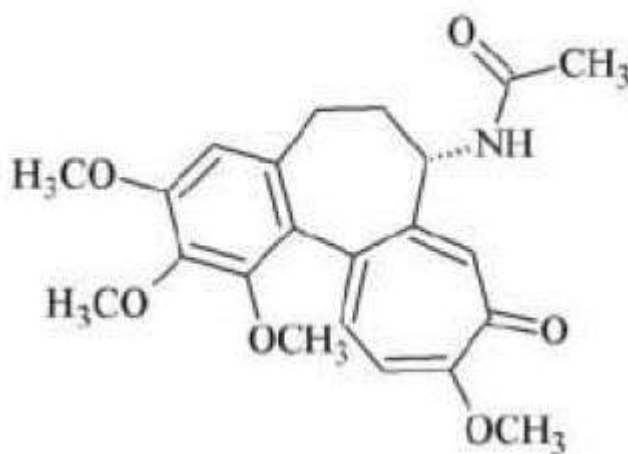
Figura 9. *Colchicum autumnale*, flor.



Fonte: Plants of the World Online, 2008.

A Colchicina (Figura 10) é um alcaloide derivado do *Colchicum autumnale*, (SPASEVSKA, ET AL., 2017) e apresentava uso medicinal e venenoso no antigo Egito e Grécia (GAMARRA IGLESIAS A. et al., 2006). Esse alcaloide é extraído e aprimorado para atuar como um anti-inflamatório para o uso contra a gota, artrite gotosa crônica e com atividade antimitótica (inibe a mitose), parando na fase M (AZEVEDO, 2017).

Figura 10. Estrutura química da Colchicina.



Fonte: Farmacopéia Brasileira, volume 2, 2019.

Sendo assim, seu mecanismo de ação, segundo os autores Dandan e Brunton (2015, p. 608) possui uma variedade de efeitos farmacológicos, mas ainda não se sabe a relação da sua atividade com a gota, ela tem efeitos antimitóticos, interrompendo a divisão celular em G1, pela interferência na formação dos microtúbulos e fusos. A colchicina pode alterar a motilidade dos neutrófilos, além de diminuir a temperatura corporal e intensifica a atividade gastrointestinal por estimulação neurogênica. Conforme o parâmetro de Barcellos (2001) A farmacocinética é o estudo quantitativo do desenvolvimento temporal dos processos de absorção, distribuição, metabolização ou biotransformação e excreção dos fármacos.

Baseando-se nos conceitos anteriores, o medicamento Colchicina possui em sua farmacocinética uma absorção rápida pela via oral. Ele se liga pouco às proteínas plasmáticas, 80% é metabolizado no fígado e é excretado pela bile de 10 a 20% pelos rins. Sua meia-vida varia de 2 a 20h (RIVERA et al., 2009). Em relação a sua farmacodinâmica, descrita como efeito terapêutico em si no organismo, para tratar e prevenir as crises agudas da gota (LARINI, 2008).

2.8.1 COLCHICINA E COVID-19

Apesar da COVID-19 ser causada por um vírus, os antivirais não são os únicos medicamentos em estudo para combater esse patógeno. Pois as pesquisas para a intervenção do causador da pandemia permanecem, incluindo associações com outras classes de medicamentos (NETO; PIRES, 2020). E a forma benigna dessa doença está relacionada a uma eficaz e equilibrada resposta inflamatória. Quando a resposta imune ao coronavírus é acentuada em alguns hospedeiros, a forma grave da doença se manifesta. O sistema imunológico é fundamental para combater a infecção por vírus que, com a hiperativação do sistema imune, aumentam a hiperinflamação (BRANDÃO et al., 2020).

A resposta inflamatória é mediada pelas citocinas (proteínas) quando ocorre uma infecção no organismo e, quando são liberadas de forma excessiva, uma desregulação da resposta inflamatória pode acontecer, esta que tem a capacidade de conter agentes que causam danos ao corpo. E esse excesso de citocinas está relacionado a infecções por vírus (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

Brandão e colaboradores (2020) afirmam também que, quando o vírus infecta as células humanas, o sistema imunológico produz citocinas, como as pró-inflamatórias, podendo causar complicações. A hiperativação imunológica leva a uma exagerada produção de citocinas e agravo da inflamação, podendo ocasionar a morte. É possível que indivíduos obtenham uma resposta inflamatória desequilibrada devido a fatores genéticos.

De acordo com Imazio et al., (2020), a Colchicina está sendo analisada como opção capaz de tratar as diferentes fases da COVID-19. Esse anti-inflamatório desregula e rompe os microtúbulos (que possuem papel fundamental na ativação e propagação da cascata inflamatória na célula), o que pode interferir na replicação do genoma viral da SARS-CoV-2. A colchicina também se liga à tubulina, bloqueando a mitose, podendo interferir e aliviar a inflamação, mediando sua ação anti-inflamatória quando impede a polimerização da tubulina.

Seu uso tem sido defendido para intervir em doenças que são determinadas pela inflamação, tendo a capacidade de tratá-las e preveni-las. A Colchicina também possui propriedades antivirais, contra o vírus da hepatite de camundongo RSA59, vírus sincicial respiratório e contra flaviviridae. Demonstrou capacidade na mortalidade e diminuição da necessidade de ventilação por COVID-19, com seu uso off-label (IMAZIO et al., 2020)

Soy et al., (2020), defendem que os antígenos virais do SARS-CoV-2 são reconhecidos pelo sistema imunológico e, conseqüentemente, a imunidade inata e adaptativa são ativadas, e há produção em

abundância de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina IL-1, que secretada de forma ampla juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, causam uma tempestade de citocinas, um relevante motivo de óbito por COVID-19. Sendo a Colchicina capaz de inibir a produção de IL-1. Além disso, a aposta de médicos e pesquisadores está na sua propriedade anti-inflamatória, antiviral e imunomoduladora (MPF, 2021).

2.8.2 REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO A COLCHICINA

Quando há a associação de medicamentos, pode haver interação medicamentosa entre eles, além de reações adversas, o que podem causar riscos ao paciente. A interação medicamentosa ocorre quando um medicamento influencia no outro, não resultando no efeito esperado por eles, ou seja, ela interfere na eficácia desses medicamentos. Já as reações adversas, também podem causar consequências, como a interrupção ou o abandono do tratamento pelo próprio paciente (ARBEX et al., 2010).

De acordo com a RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007, a colchicina é uma substância definida como um fármaco de baixo índice terapêutico, com baixa dosagem e potência alta, além disso, seus efeitos tóxicos aparecem após horas da ingestão de uma dose elevada, sendo os primeiros sintomas: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, sendo capaz de surgir dano vascular extenso causando choque; lesão renal; fraqueza muscular generalizada e paralisia progressiva do sistema nervoso central; delírio e convulsões. É destacado ainda, que mesmo com doses baixas de colchicina (7 mg), pode haver morte, ocasionada pela paralisia dos músculos responsáveis pela respiração.

No estudo de Ghawanmeh et al., (2018) também foi destacado que a colchicina é um composto letal, que possui alta toxicidade, sendo um medicamento de baixo índice terapêutico. E pode gerar efeitos adversos agudos, como os gastrointestinais, incluindo náuseas, vômito e dor abdominal. Quando utilizada em doses elevadas ou por um longo tempo, ela pode causar efeitos adversos graves, como hemorragia gastrointestinal, além de causar uma lesão nos rins e provocar neuropatia periférica (RANG E DALE, 2016. p. 787).

O estudo de Finkelstein et al., (2010) afirma que depois de serem ingeridas doses agudas de colchicina, acima de 0,5 mg/kg, foram manifestados elevados índices de letalidade, além disso, esse anti-inflamatório não expressou influenciar de forma adversa o potencial reprodutivo em ambos os sexos, nem sinal de toxicidade fetal, apesar da colchicina atravessar a placenta.

A colchicina tem sua meia-vida diminuída de forma excessiva pela claritromicina, o que faz crescer o risco de reação adversa (ZAPATA et al., 2020). Também pode haver interação medicamentosa da colchicina com outros inibidores do CYP 3A4 e glicoproteína P, como a eritromicina e cetoconazol. Esse medicamento com atividade antimitótica pode ter suas concentrações aumentadas pelo suco natural de toraja e quando coadministrado com estatinas, pode haver o aumento do risco de miopatia (FINKELSTEIN et al., 2010).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as evidências científicas sobre o uso terapêutico *off-label* da Colchicina em pacientes infectados por SARS-CoV-2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

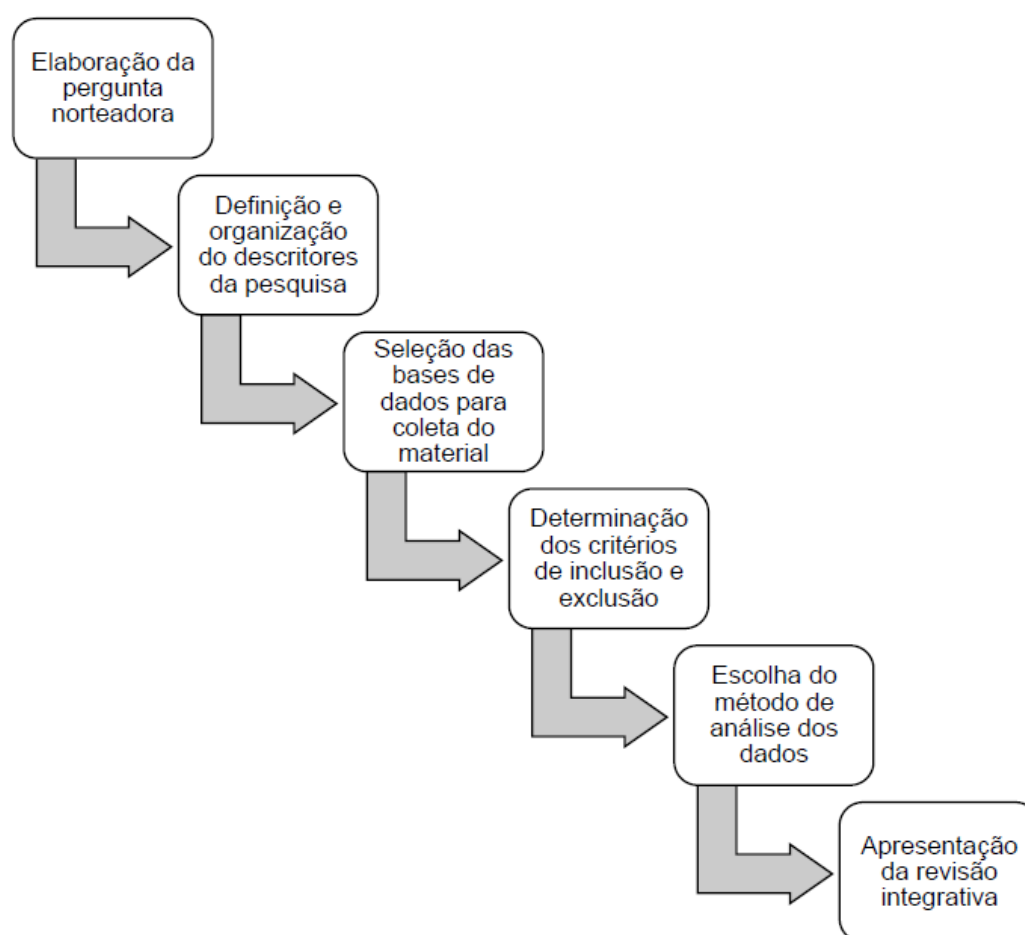
- Apontar as evidências científicas acerca dos resultados clínicos quanto ao uso da Colchicina no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2;
- Identificar as interações medicamentosas e reações adversas da colchicina e os potenciais riscos em pacientes com COVID-19;
- Descrever o papel do farmacêutico no uso racional desse medicamento.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), cujo perfil se caracteriza pela coleta, análise e interpretação de estudos e documentos disponíveis na literatura que abordem determinado assunto (SOUZA et al., 2010). Galvão (2004), descreve em seu estudo que para a produção de uma RIL se faz necessário seguir seis passos básicos (Figura 11):

Figura 11. As seis fases realizadas para a elaboração da revisão integrativa.



Fonte: Adaptado de Galvão, 2004; Gangog, 2010.

4.2 COLETA DE DADOS

A pesquisa será realizada nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Onde serão ordenados artigos científicos recentes sobre a COVID-19 e a respeito da colchicina a partir do ano de 2010 até o presente momento. Os descritores selecionados a partir da pesquisa no DeCS, serão: COVID-19 e colchicina; Interações da colchicina; Reações da colchicina; e O papel do farmacêutico na COVID-19. Pellizzon (2004) descreve em seu estudo que as bases de dados supracitadas são alguns dos recursos informacionais que aceitam os descritores determinados pelo DeCs.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para constituir a amostra, serão selecionados os trabalhos que atendem aos seguintes critérios de inclusão: estudos bibliográficos; estudos experimentais; documentos apresentados a partir dos

descritores; publicados nos últimos dez anos (2011-2021); disponíveis nos idiomas português e inglês e que tratam sobre a temática em enfoque. Os critérios de exclusão serão: artigos não disponíveis na íntegra, duplicados, estudo de caso e de acesso restrito (pago). Também serão excluídos artigos que não abordam a forma farmacêutica de interesse da Colchicina no tratamento da COVID-19.

4.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo será realizado nas bases de dados determinadas, com seleção e quantificação dos trabalhos científicos que atendem aos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos selecionados serão organizados em quadro com as seguintes informações: base de dados; descritores; título do artigo; autor e ano; tipo de estudo e idioma (Quadro 2). Os artigos serão avaliados quanto ao desfecho clínico do uso da Colchicina no tratamento de pacientes com COVID-19, identificando os potenciais benefícios ou malefícios dessa farmacoterapia.

Quadro 2. Organização dos artigos selecionados para a pesquisa.

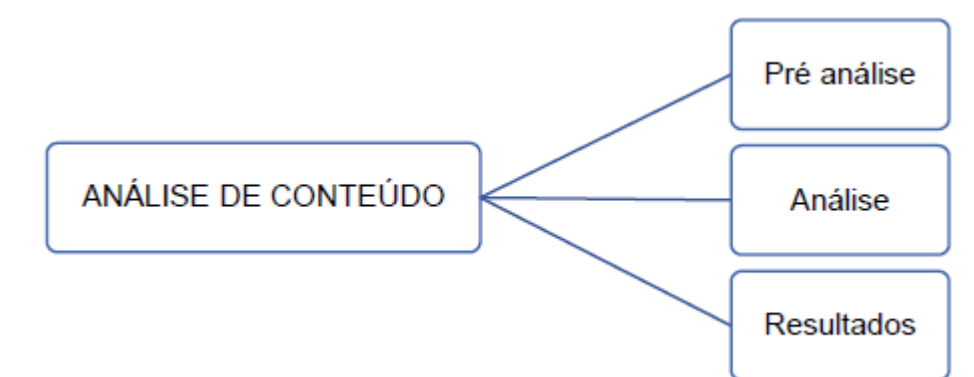
Nº	BASE DE DADOS	DESCRIPTORES	TÍTULO	AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	IDIOMA
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						

Fonte: Autoras, 2021.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Será realizada a análise de conteúdo segundo Bardin (1977). Operacionalmente, essa é uma técnica de análise das comunicações que utiliza procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens. Desse modo, os estudos selecionados serão segregados em eixos temáticos visando responder aos objetivos propostos neste estudo. Será determinado, ainda, três diferentes fases de organização da análise que, neste estudo, serão construídas de acordo com a figura 12.

Figura 12. As três fases de construção da Análise de Conteúdo.



Fonte: Adaptado de Bardin (1977).

4.5.1 PRÉ-ANÁLISE

Na primeira etapa, será realizada a coleta dos estudos utilizando as condições relacionadas aos descritores, base de dados e critérios de inclusão e exclusão. Nesta será possível selecionar todos os documentos que atenderam aos descritores de busca e aos critérios de inclusão e exclusão.

4.5.2 ANÁLISE

Dentro desta fase, será realizada a seleção dos estudos que versam a temática estudada e categorização do material. Primeiramente, serão selecionados, entre os artigos pré-analisados, os que condizerem com a pergunta norteadora deste estudo. A categorização consiste na organização dos estudos em eixos temáticos, os quais se relacionam aos objetivos deste estudo.

4.5.3 TRATAMENTO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A interpretação dos resultados obtidos será realizada por meio da interpretação de inferência. Segundo Bardin (1977), esse mecanismo é um tipo de interpretação controlada que permite ao analista apoiar-se nos elementos apresentados nos estudos selecionados. Neste estudo, essa interpretação consiste na explanação dos eixos temáticos. Os dados obtidos serão descritos com foco no desfecho clínico do uso da Colchicina no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2, abordando os benefícios e riscos da Colchicina na farmacoterapia desses pacientes.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Baseado na Resolução nº 466/12CNS/MS, que esclarece os procedimentos que podem ser adotados na pesquisa, visando a garantir a ética em todo o processo de estudos no campo da saúde. E segundo

a Resolução CNS 510/2016, o presente estudo não precisará da avaliação do sistema CEP/CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), pois trata-se de uma pesquisa com banco de dados, com textos científicos, onde as informações serão integradas para a revisão da científica sem identificação de nenhum indivíduo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DOS RESULTADOS CLÍNICOS QUANTO AO USO DA COLCHICINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2

Durante a coleta de dados foram utilizados os seguintes passos: identificação, triagem e inclusão que estão descritas no fluxograma tipo Prisma (Figura 13). Assim, inicialmente foram identificados 61 trabalhos e feita uma breve descrição de acordo com a base de dados utilizada na busca, que foi realizada com os cruzamentos das palavras chaves COVID-19 e colchicina. Sendo organizados no Quadro 3 os estudos selecionados da BVS e da PubMed.

Quadro 3. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS e PubMed, utilizando o cruzamento: **COVID-19 e colchicina.**

Nº	BASE DE DADOS	DESCRIPTOR	TÍTULO	AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO	IDIOMA
1	BVS	COVID-19 e colchicina	Alfa-defensinas: fator de risco para trombose na infecção por COVID-19	Abdeen <i>et al.</i> , 2021	Clínico prospectivo // ex-vivo	Que a distribuição imuno-histoquímica de α -defensinas que observada nos pulmões de pacientes que morreram de COVID-19 sugerem que a colchicina também pode ter efeitos benéficos em outros processos patogênicos dependentes de neutrófilos que contribuem para lesão pulmonar aguda, por exemplo, aqueles envolvendo perda de endotélio vascular.	Inglês
2	BVS	COVID-19 e colchicina	Genética da remissão de sintomas em pacientes ambulatoriais com COVID - 19	Dubé <i>et al.</i> , 2021	Clínico, duplo cego, randomizado e placebo.	Foi encontrados duas regiões genômicas associadas à remissão dos sintomas localizadas em 5p13.3 e 9q33.1 em indivíduos com diagnóstico de COVID-19. Os resultados são novos e precisarão ser replicados em uma amostra independente.	Inglês
3	BVS	COVID-19 e colchicina	Efeitos benéficos da colchicina para COVID-19 moderado a grave: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Lopes <i>et al.</i> , 2021	Clínico, duplo cego, randomizado e placebo.	A colchicina reduziu a duração da oxigenoterapia suplementar e da hospitalização. A droga era segura e bem tolerada. Uma vez que a morte foi um evento incomum, não é possível garantir que a colchicina reduziu a mortalidade de COVID-19	Inglês
4	BVS	COVID-19 e colchicina	Colchicina para pacientes tratados na comunidade com COVID-19 (COLCORONA): uma fase 3, randomizado, duplo-cego, ensaio multicêntrico adaptativo, controlado por placebo	Tardif <i>et al.</i> , 2021	Estudo clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego, adaptativo e placebo	Dada a ausência de terapias administradas por via oral para prevenir complicações de COVID-19 em pacientes tratados na comunidade e o benefício da colchicina em pacientes com COVID-19 comprovado por PCR, este agente anti-inflamatório seguro e barato pode ser considerado para uso em pessoas em risco de complicações.	Inglês

Avaliação Do Uso Da Colchicina No Tratamento De Pacientes Infectados Por Sars-Cov-2: Uma Revisão Integrativa

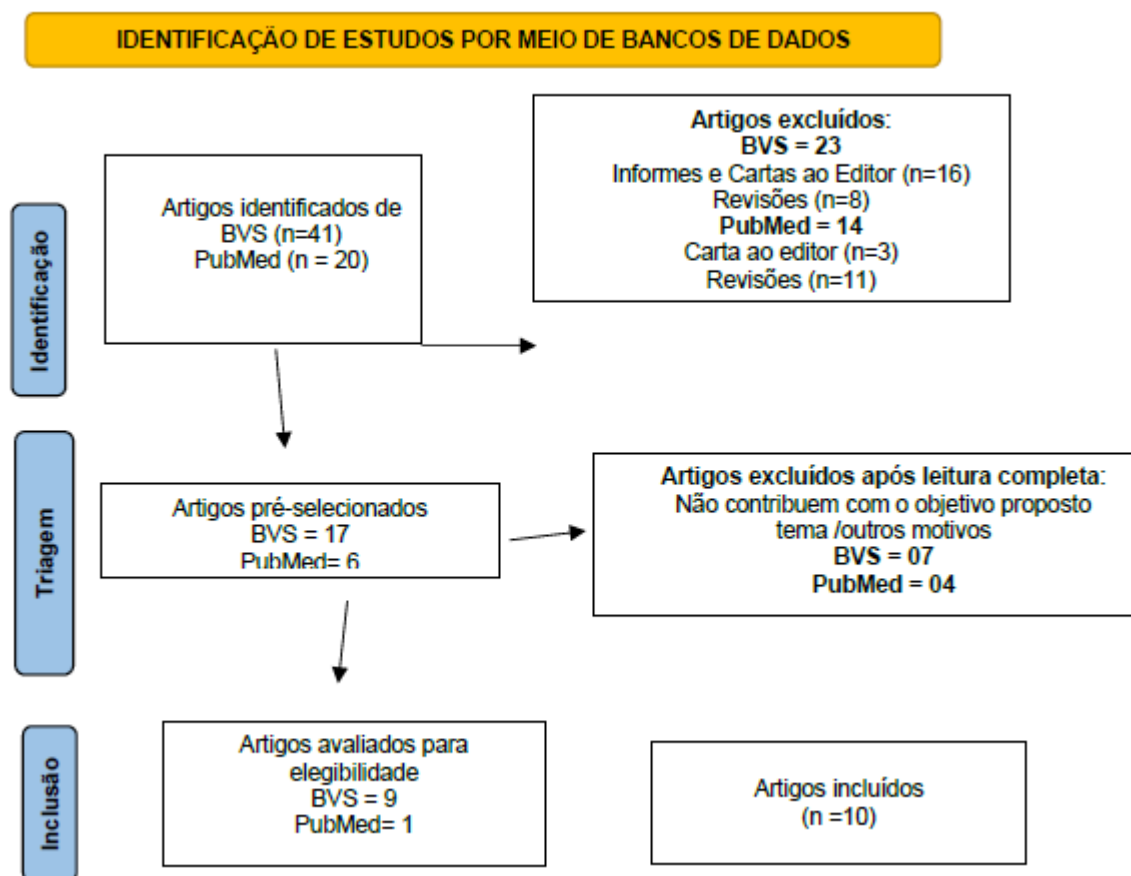
5	BVS	COVID-19 e colchicina	Padrões de uso de medicamentos em pacientes hospitalizados com COVID-19 na Califórnia durante a pandemia	Watanabe <i>et al.</i> ,2021	Estudo coorte	Constatou que, no início da pandemia de COVID-19, os antimicrobianos azitromicina e hidroxiclороquina foram usados em mais de 40% dos pacientes hospitalizados. O uso de enoxaparina permaneceu acima de 50% ao longo de 2020, talvez porque a enoxaparina sirva tanto para profilaxia de trombose quanto para tratamento de trombofilia desencadeada pelo COVID-19. O uso de dexametasona e remdesivir cresceu substancialmente.	Inglês
6	BVS	COVID-19 e colchicina	O estudo grego nos efeitos da colchicina na prevenção de complicações do COvid-19 (estudo GRECCO-19): Justificativa e desenho do estudo	Deftereos <i>et al.</i> ,2020	Clinico randomizado	O ensaio GRECCO-19 tem como objetivo identificar se a colchicina pode intervir positivamente no curso clínico de COVID-19.	Inglês
7	BVS	COVID-19 e colchicina	Efeito da Colchicina vs Tratamento Padrão em Biomarcadores Cardíacos e Inflamatórios e Resultados Clínicos em Pacientes Hospitalizados com Doença por Coronavírus 2019 The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial	Deftereos <i>et al.</i> ,2020	Estudo prospectivo, randomizado, aberto e controlado	Os participantes que receberam colchicina melhoraram estatisticamente de maneira significativa o tempo até a deterioração clínica. Não houve diferenças significativas nos níveis de troponina cardíaca de alta sensibilidade ou proteína C reativa. Esses achados devem ser interpretados com cautela.	Inglês
8	BVS	COVID-19 e colchicina	A terapia contínua com hidroxiclороquina ou colchicina não previne a infecção com SARS-CoV-2: percepções de uma grande análise de	Gendelman <i>et al.</i> , 2020	Estudo retrospectivo	Esses achados levantam dúvidas sobre o papel protetor desses medicamentos na batalha contra a infecção por SARS-CoV-2.	Inglês

			banco de dados de saúde				
09	BVS	COVID-19 e colchicina	Associação entre o tratamento com colchicina e melhora da sobrevida em uma coorte de pacientes adultos hospitalizados com pneumonia COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo	Scarsi <i>et al.</i> , 2020	Clínico	Este estudo de prova de conceito pode apoiar a justificativa do uso da colchicina para o tratamento de COVID-19. A eficácia e a segurança devem ser determinadas em ensaios clínicos controlados.	Inglês
10	PubMed	COVID-19 e colchicina	Redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 tratados com colchicina: resultados de um estudo observacional retrospectivo	Manenti <i>et al.</i> , 2021	Retrospectivo observacional	A colchicina foi associada à redução da mortalidade e recuperação acelerada em pacientes com COVID-19. Isso apoia a justificativa para os atuais maiores ensaios clínicos randomizados que testam o perfil de segurança / eficácia da colchicina em COVID-19 pacientes.	Inglês

Fonte: Autoras, 2021.

Inicialmente foram excluídos artigos repetidos entre as bases de dados e aqueles que não apresentavam dados do desfecho clínico do uso da colchicina no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2, como postulado na metodologia. Dessa forma, para a realização desse tópico do estudo, somente estudos originais (clínicos) foram considerados como pré-selecionados, totalizando 23 trabalhos, que foram lidos e analisados em relação à sua contribuição para o primeiro objetivo do estudo. Após essa análise, foram excluídos 13 trabalhos sendo então considerados para a discussão apenas 10 trabalhos (Quadro 3) (Figura 13).

Figura 13. Fluxograma prisma de seleção dos artigos com cruzamento COVID-19 e colchicina, 2021.



Fonte: Autoras, 2021.

Todos os artigos selecionados estão em inglês, sendo 58,34% (n=7) publicados em 2021 e 41,66% (n=5) em 2020, estando condizente com o período de ocorrência da pandemia de COVID-19. Em relação aos periódicos onde estes artigos estão publicados, quanto ao país da editora, 50% são dos Estados Unidos; 33,34% do Reino Unido; 16,66% da Holanda e 8,34% da Grécia. Quanto a metodologia utilizada nos artigos, 04 estudos clínicos, duplo cego, randomizado e placebo (prospectivos); 03 estudos

retrospectivos; 01 estudos clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego, adaptativo e placebo; 01 estudos coorte e 01 prospectivo ex-vivo.

As editoras responsáveis pelas publicações são Elsevier (n=3), American Medical Association (n=2), BMJ Group (n=3); Eular (n=1), Public Library Science (n=1), The Lancet (n=1), Nature (n=1), todas reconhecidas internacionalmente pelo rigor avaliativo de suas publicações. Neste sentido, o fator de impacto (IF, do inglês impact factor) das revistas, é o método bibliográfico pelo qual os periódicos científicos são avaliados em suas respectivas áreas, sendo considerado revistas de qualidade quando esse fator for maior que 1,0.

Quadro 4: Fator de impacto dos periódicos dos artigos selecionados.

PERIÓDICO	FATOR DE IMPACTO	ESCOPO
<i>BMJ Case Rep</i>	0.47	Ciências em Geral e Medicina
<i>Hellenic Journal of Cardiology</i>	1.85	Cardiologia
<i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>	3.01	Farmacologia Pulmonar
<i>PLOS ONE</i>	3.24	Ciências em Geral e Medicina
<i>Epidemiologia</i>	4.82	Epidemiologia / saúde
<i>Scientific reports</i>	5.133	Ciências em Geral e Medicina
<i>Rheumatic & Musculoskeletal Diseases</i>	5.177	Doenças musculares e reumáticas
<i>British Journal of Haematology (bjh)</i>	6.998	Hematologia
<i>JAMA Network Open *</i>	8.48	Medicina
<i>Autoimmunity</i>	9.75	Imunologia
<i>Lancet Respir Med</i>	30.7	Respiratória

*dois artigos foram publicados nesse periódico.

Fonte: Autoras, 2021.

É possível observar no Quadro 4 que apenas um dos periódicos estava abaixo desse valor (0,47) e o maior fator de impacto foi 30.7, onde há também, as áreas de abrangência da revista, isto é, o escopo, sendo que somente um periódico era específico da farmacologia, mas todos dentro da abrangência das ciências médicas e da saúde.

Como já mencionado, ainda não existe tratamento específico para os efeitos da COVID-19 (BRASIL, 2020), o que frente ao cenário da pandemia faz-se urgente e necessário a realização de pesquisas científicas que testem novas drogas, que possam ser utilizadas no tratamento da COVID-19 (MANENTI et al., 2021).

Conhecendo a etiologia da doença e que sua progressão está ligada às respostas inflamatórias, especialmente relacionada ao sistema imunológico, surge a chamada Tempestade de Citocinas, os tratamentos podem ser pautados em minimizar as respostas inflamatórias por redução de citocinas circulante, bem como melhora nas respostas imunológicas frente a infecção (LEE & CHO, 2021). É esse contexto, que são apresentados estudos relativos ao uso da Colchicina, decorrente de seus efeitos anti-inflamatórios e antivirais.

Apesar da pandemia de COVID-19 ser recente, já existem estudos clínicos prospectivos, retrospectivos, duplo cegos, placebo-controle, randomizados, de casos, ex-vivos e de coortes, que buscam resultados que possam fornecer embasamento para o uso da colchicina no tratamento da COVID-19 como estudos (ABDEEN et al., 2021; AL-KURAIHY et al., 2021; DUBÉ et al., 2021; KNACK et al., 2021; LOPES et al., 2021; MANENTI et al., 2021; TARDIF et al., 2021; WATANABE et al., 2021; DEFTEREOS et al., 2020; 2020a; GENDELMAN et al., 2020; SCARSI et al., 2020).

De fato, no início da pandemia alguns medicamentos foram testados como possíveis tratamentos de prevenção. Como o reportado no estudo retrospectivo conduzido por Gendelman et al., (2020), os autores buscaram avaliar se existia correlação positiva entre o uso da colchicina e da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19. Para isso, analisaram os dados de 14.520 pessoas registradas no maior banco de informações de saúde de Israel de 23 de fevereiro a 31 de março de 2020.

Nenhuma diferença significativa foi encontrada em termos de taxas de uso de hidroxicloroquina ou colchicina entre aqueles que foram considerados positivos para SARS-CoV-2 e aqueles que foram negativos (0,23% contra 0,25% para hidroxicloroquina e 0,53% contra 0,48% para colchicina, respectivamente). Esses achados levantam dúvidas quanto ao papel protetor desses medicamentos na batalha contra Infecção por SARS-CoV-2 (GENDELMAN et al., 2020).

Em relação ao uso da colchicina como tratamento da COVID-19, de acordo com os resultados apresentados no estudo retrospectivo e coorte de Watanabe *et al.*, (2021), ela foi usada no tratamento em 2,9% (IC 95%, 2,8% -3,0%) dos casos, de um total de 22.896 pacientes com COVID-19 cujos dados foram acessados através do conjunto de dados de pesquisa COVID da Universidade da Califórnia (UC

CORDS), que contém informações sobre o tratamento COVID-19 de todos os 5 centros médicos da UC Health (Davis, Irvine, Los Angeles, San Diego e San Francisco).

Entretanto, analisando os resultados apresentados em relação às medicações utilizadas ao longo do período de março de 2020 a janeiro de 2021, o uso da colchicina permaneceu em uma constante de utilização entre 2 a 4%, enquanto outros medicamentos apresentaram oscilações negativas em seu uso de acordo com os autores, isso pode estar relacionado ao fato de alguns desses medicamentos, como por exemplo a hidroxicloroquina não ter apresentado efeitos e no caso da colchicina, ter seus efeitos anti-inflamatórios já bem consolidados na literatura (WATANABE et al., 2021).

Em vista disso, foi observado entre os estudos selecionados para essa revisão, que o estudo conduzido por Scarsi et al., (2020), os pesquisadores propuseram comparar 122 pacientes admitidos entre 19 de março e 5 de abril de 2020, tratados com colchicina (1 mg / dia) e SoC (os antivirais foram interrompidos antes da colchicina, devido à potencial interação) com 140 pacientes internados, no período de 5 a 19 de março de 2020, foram tratados com 'SoC' (hidroxicloroquina e / ou dexametasona intravenosa; e / ou lopinavir / ritonavir).

Os pacientes estavam internados no hospital público de Esine, norte da Itália e foi comparado a taxa de sobrevivência dos tratamentos. Após análise estatística, observou-se que os pacientes tratados com colchicina tiveram uma melhor taxa de sobrevivência em comparação com SoC em 21 dias de acompanhamento (84,2% (erro padrão = 3,3%) vs 63,6% (erro padrão = 4,1%). Que para os autores pode apoiar a justificativa do uso da colchicina para o tratamento de COVID-19, todavia a eficácia e a segurança devem ser determinadas em ensaios clínicos controlados (SCARSI et al., 2020).

De maneira semelhante, o estudo observacional retrospectivo de Manenti et al., (2021) realizado de 25 de fevereiro a 8 de abril de 2020 em pacientes COVID-19 internados no Hospital Universitário de Parma, um centro de saúde terciário em Parma, Itália, designado como um centro COVID-19. Esse estudo também incluiu um grupo de comparação constituído de pacientes que foram selecionados por amostragem aleatória entre aqueles internados no mesmo hospital com diagnóstico de COVID-19 e pneumonia, mas que não fizeram uso da colchicina e que poderiam ser pareados 1: 1 por idade ($\pm$ 10 anos) e sexo (MANENTI et al., 2021).

Para reduzir o risco de viés de tempo de óbito (ou seja, pacientes em colchicina não poderiam morrer antes de tomar colchicina), pacientes que precisaram de intubação nas primeiras 24 horas após a admissão foram excluídos. Os dados não puderam ser extraídos em um paciente do grupo colchicina, restando 70 pacientes no grupo colchicina e 71 no grupo controle (MANENTI et al., 2021).

Assim, entre os 141 pacientes com COVID-19 (118 [83,7%] hospitalizados), 70 (50%) receberam colchicina. A mortalidade bruta cumulativa de 21 dias foi de 7,5% no grupo colchicina e 28,5% no grupo controle ($p = 0,006$; razão de risco ajustada: 0,24 [IC 95%: 0,09 a 0,67]). A melhora clínica em 21 dias ocorreu em 40,0% dos pacientes em colchicina e em 26,6% dos pacientes controle (taxa de melhora relativa ajustada: 1,80 [IC 95%: 1,00 a 3,22]) (MANENTI et al., 2021).

Além disso, houve uma forte associação entre o uso de colchicina e redução da mortalidade, que foi apoiada por tendências lineares divergentes de mudança percentual diária na contagem de linfócitos ($p = 0,018$), razão neutrófilo-linfócitos ($p = 0,003$) e nos níveis de proteína C reativa ($p = 0,009$). A colchicina só foi interrompida devido a efeitos colaterais transitórios (diarreia ou erupções cutâneas) em 7% dos pacientes (MANENTI et al., 2021).

Diante dos resultados, sugeriu-se que a colchicina está associada à redução da mortalidade e recuperação acelerada em pacientes com COVID-19. Isso apoia a justificativa para os atuais e maiores ensaios clínicos randomizados que testam o perfil de segurança/eficácia da colchicina em pacientes com COVID-19 (MANENTI et al., 2021), o que está em acordância com o mencionado anteriormente por Scarsi et al., (2020).

Interessantemente, o estudo de Abdeen et al., (2021) buscou analisar o papel da IL-6, importante citocina pró-inflamatória que estimula a liberação de α -defensinas dos neutrófilos, acelerando assim a coagulação e inibindo a fibrinólise no sangue humano, imitando o padrão de coagulação em pacientes com COVID-19. Assim, os autores conduziram um estudo ex-vivo, utilizando amostras de sangue incubadas de 127 pacientes sintomáticos e positivos para COVID-19, que apresentavam altos níveis de α -defensinas. As amostras foram colocadas em meio com a presença de colchicina, sendo observado que o efeito pró-coagulante da IL-6 foi inibido pela colchicina, que bloqueia a degranulação de neutrófilos, reduzindo a formação de α -defensinas.

Os resultados observados estão em acordância com a noção de que inibição aguda de efetores-chave na cascata inflamatória, pode reduzir as hospitalizações e prevenir uma tempestade de citocinas na COVID-19, bem como a progressão da doença para a fase pró-inflamatória e pró-trombótica (LEE & CHOI, 2021).

Neste sentido, Devereux et al., (2020; 2020b) conduziram um ensaio clínico prospectivo, aberto e randomizado (o estudo grego nos efeitos da colchicina na prevenção de complicações do COVID-19) no qual avaliaram o efeito do tratamento com colchicina sobre biomarcadores cardíacos e inflamatórios e desfechos clínicos em 105 pacientes hospitalizados COVID-19.

A administração de colchicina foi realizada da seguinte forma: dose de ataque de 1,5 mg seguida de 0,5 mg após 60 min e doses de manutenção de 0,5 mg duas vezes ao dia, com tratamento médico padrão por até 3 semanas. Nenhuma diferença foi observada no desfecho bioquímico primário (concentração de troponina de alta sensibilidade), mas nos pacientes no grupo da colchicina o dímero-D plasmático apresentou menor aumento em comparação com os pacientes do grupo controle, sugerindo um controle do aumento normalmente observado na progressão da doença. Adicionalmente, assim como reportado nos estudos de Scarsi et al., (2020), a taxa de sobrevivência foi maior entre os pacientes tratados com colchicina em comparação ao controle (DEFTEREOS et al., 2020; 2020b). Lopes et al., (2021) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar o uso de colchicina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave. Os pacientes do grupo de intervenção (n=36) receberam colchicina 0,5 mg três vezes ao dia por 5 dias, a seguir 0,5 mg duas vezes ao dia por 5 dias; se o peso corporal fosse ≥ 80 kg, a primeira dose foi de 1,0 mg. Independentemente de o paciente apresentar doença renal crônica, com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m², a dose de colchicina foi reduzida para 0,25 mg três vezes ao dia por 5 dias, depois 0,25 mg duas vezes ao dia por 5 dias, independentemente do peso corporal. O grupo controle placebo foi composto por 36 pacientes. Todos os participantes receberam o tratamento institucional para COVID-19 com azitromicina (500 mg) uma vez ao dia por até 7 dias, hidroxicloroquina (400 mg) duas vezes ao dia por 2 dias, em seguida, 400 mg uma vez ao dia por até 8 dias e heparina não fracionada 5000 UI três vezes ao dia até o fim da hospitalização. Apenas dois pacientes evoluíram a óbito no decorrer do estudo, sendo ambos do grupo placebo (LOPES et al., 2021). Apesar de algumas limitações do estudo, como o número reduzido de pacientes e a impossibilidade de avaliar a capacidade da colchicina em evitar internações em UTI e reduzir a mortalidade, que em parte foi compensado pelo rigor metodológico seguido (duplo-cego, placebo controle) que fortalecem os resultados. É importante destacar que este foi o único estudo clínico com os devidos rigores metodológicos conduzido dentro de um hospital brasileiro e somente com profissionais vinculados à universidade pública estadual (Universidade de São Paulo- USP). Mesmo assim, pode-se verificar que os pacientes que receberam colchicina apresentaram melhor evolução quanto à necessidade de oxigênio suplementar e ao tempo de internação. A proteína C reativa sérica foi um marcador laboratorial de melhoria. A colchicina mostrou-se segura e bem tolerada (LOPES et al., 2021). Finalmente, os estudos de Tardif et al., (2021) e Dubé et al., (2021) apresentam resultados distintos do COLCORONA, que é um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, randomizado, duplo-cego, adaptativo e controlado por placebo. Esse estudo é multicêntrico por ser realizado no Brasil, Canadá,

Grécia, África do Sul, Espanha e EUA, sendo liderado pelo Montreal Heart Institute. Todos os pacientes com COVID-19 diagnosticados por teste de PCR ou critérios clínicos e que não estavam sendo tratados no hospital eram elegíveis se tivessem pelo menos 40 anos de idade e tivessem pelo menos uma característica de alto risco. O COLCORONA conduzido por Tardif et al., (2021) tinha como objetivo investigar o efeito do uso da colchicina no desfecho morte relacionada ao COVID-19 ou admissão hospitalar no período de 23 de março a 22 de dezembro de 2020. Os pacientes do grupo tratado receberam 0,5 mg de colchicina, duas vezes por dia durante 3 dias e, em seguida, uma vez por dia durante 27 dias. Um total de 4.488 pacientes (53%±9% mulheres; idade média 54 ± 0 anos) foram inscritos e 2235 dos pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo colchicina e 2.253 para placebo. Foram considerados dois desfechos, onde o primário foi um composto de morte ou admissão hospitalar devido à infecção por COVID-19 nos 30 dias após a randomização. Os secundários consistiram nos componentes do desfecho primário composto e na necessidade de ventilação mecânica nos 30 dias após a randomização (TARDIF et al., 2021). Foi observado que em pacientes placebos, incluindo aqueles sem um teste diagnóstico obrigatório, o efeito da colchicina em eventos clínicos relacionados a COVID-19 não foi estatisticamente significativo. Entre os pacientes com COVID-19 confirmado por PCR, a colchicina levou a uma taxa mais baixa do composto de morte ou admissão hospitalar do que o placebo. Dada a ausência de terapias administradas por via oral para prevenir complicações de COVID-19 em pacientes tratados na comunidade e o benefício da colchicina em pacientes com COVID-19 comprovado por PCR, este agente anti-inflamatório seguro e barato pode ser considerado para uso em pessoas em risco de complicações. Apesar dessas considerações, é recomendada a replicação em outros estudos de pacientes tratados na comunidade com PCR positivo (TARDIF et al., 2021).

O COLCORONA conduzido por Dubé et al., (2021) tinha como objetivo obter uma melhor compreensão dos fatores subjacentes responsáveis pela duração dos sintomas na fase aguda da doença em uma população ambulatorial recentemente diagnosticada. Assim, foi realizado um estudo de associação de todo o genoma (GWAS) até a remissão dos sintomas do COVID-19 em 1723 pacientes ambulatoriais com pelo menos um fator de risco para a gravidade da doença do ensaio clínico COLCORONA. Foi observada associação significativa em 5p13.3 próximos ao gene do receptor 3 do peptídeo natriurético (NPR3). No dia 15 do estudo, 44%, 54% e 59% dos participantes com 0,1 ou 2 cópias do alelo de efeito respectivamente, tiveram remissão dos sintomas.

Em 851 participantes não tratados com colchicina (placebo), houve uma associação significativa em 9q33.1 na interação com colchicina sem impacto no risco de hospitalizações, destacando uma via mecanista possivelmente compartilhada. Apesar dos resultados indicarem relações entre o genoma, a remissão e o uso da colchicina, os autores consideraram que estes precisam ser replicados para poder contribuir para a compreensão biológica da remissão dos sintomas do COVID-19 (DUBÉ et al., 2021).

5.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E REAÇÕES ADVERSAS DA COLCHICINA E OS POTENCIAIS RISCOS EM PACIENTES COM COVID-19

Das três bases de dados selecionadas para a coleta de dados referentes aos três descritores determinados para a pesquisa, somente na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram encontrados trabalhos científicos relacionados ao descritor “Interações da colchicina”. Foram 175 trabalhos disponíveis na íntegra, que foram filtrados por: Assunto principal (Colchicina; Interações medicamentosas; COVID-19; Anti-inflamatórios; SARS-CoV-2; Antivirais e Colchicum) e Tipo de estudo (Ensaio clínico controlado; Guia de prática clínica; Estudo prognóstico; Revisão sistemática; Estudo diagnóstico; Estudo de incidência; Síntese de evidências; Estudo de prevalência e Fatores de risco) e, trabalhos publicados no período de 2011 até o momento presente.

Dos 175 trabalhos, foram filtrados 17, onde somente 8 (Quadro 2) foram de fato selecionados para o estudo por atenderem aos critérios de inclusão, principalmente, pelos achados de possíveis interações medicamentosas da colchicina, sendo devidamente analisados quanto ao conteúdo de interesse para contribuir para essa pesquisa. Enquanto os outros 9 trabalhos foram excluídos por se tratarem de estudos de caso, por não abordarem a temática em questão, entre outros motivos de exclusão. E dentre os 8 trabalhos selecionados, foram evidenciadas algumas interações medicamentosas significativas entre a colchicina e determinadas classes terapêuticas, com destaque para alguns medicamentos também utilizados no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (Quadro 3).

Quanto aos resultados encontrados sobre as reações adversas da colchicina, foi utilizado o descritor “Reações da colchicina” nas três bases de dados determinadas, dentre elas, foram encontrados 100 resultados na base BVS, os quais foram filtrados por: Assunto principal (Colchicina e, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos), Tipo de estudo (Ensaio clínico controlado; Estudo de etiologia; Síntese de evidências; Revisão sistemática; Estudo de incidência; e Estudo de prevalência), Idioma (Inglês ou Português) e com intervalo de ano de publicação nos últimos 10 anos.

Dentre os 100 trabalhos, restou somente 1 (Quadro 5) que atendeu adequadamente aos critérios de inclusão, já os outros 99 foram excluídos. Na base de dados SciELO, foi encontrado somente 1 resultado, o qual foi excluído devido se tratar de um estudo publicado no ano de 1993, ou seja, fora do intervalo de publicação determinado. Já na base de dados PubMed, nenhum resultado foi encontrado.

Quadro 5. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS utilizando o cruzamento: Interações da colchicina e Reações da colchicina.

Nº	BASE DE DADOS	DESCRIPTOR	TÍTULO	AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO	IDIOMA
1	BVS	Interações da colchicina	Colchicina para o tratamento de pacientes com COVID-19: eficácia, segurança e regimes posológicos informados por modelo.	Eleni, George e Vangelis (2021).	Estudo prognóstico	0.5 mg duas vezes ao dia pode ser considerado um esquema posológico seguro e eficaz. Finalmente, em casos de comprometimento da depuração da colchicina, doses tão baixas quanto 0,25 mg três ou duas vezes ao dia podem ser aplicadas.	Inglês
2	BVS	Interações da colchicina	Prescrição de colchicina com outros medicamentos concomitantes perigosos: uma pesquisa em toda a nação usando o banco de dados de reivindicações japonesas.	Shungo et al., (2020)	Estudo prognóstico/Fatores de risco	Aproximadamente 1% dos pacientes apresentaram interações importantes com colchicina. Particularmente, a doença de Behçet foi um fator de risco para prescrições inadequadas, com aproximadamente 25% dos pacientes apresentando insuficiência renal e / ou hepática (classificada como "contraindicação para coadministração"). Esses achados podem ser úteis para profissionais médicos que prescrevem terapia com colchicina.	Inglês
3	BVS	Interações da colchicina	Psicofarmacologia da COVID-19	Bilbul et al., (2020)	Estudo diagnóstico	Os médicos devem estar cientes da necessidade de ajustar os psicotrópicos existentes ou evitar o uso de certos medicamentos em alguns pacientes com COVID-19. Eles também devem estar familiarizados com os efeitos neuropsiquiátricos dos medicamentos usados para tratar esta doença. Mais pesquisas são necessárias para identificar estratégias para	Inglês

Avaliação Do Uso Da Colchicina No Tratamento De Pacientes Infectados Por Sars-Cov-2: Uma Revisão Integrativa

						gerenciar problemas psiquiátricos nesta população.	
4	BVS	Interações da colchicina	Evidência de interação droga-droga clinicamente significativa com o uso concomitante de colchicina e claritromicina.	Zapata et al., (2020)	Síntese de evidências/Revisão sistemática	As manifestações clínicas da interação colchicina-claritromicina podem ser semelhantes a outras doenças sistêmicas e podem ser fatais. Compreender essa interação clinicamente significativa pode ajudar os médicos a evitar combinações de medicamentos inseguras.	Inglês
5	BVS	Interações da colchicina	Colchicina na doença pericárdica: da biologia subjacente e benefícios clínicos às interações medicamentosas na medicina cardiovascular.	Schenone e Menon (2018)	Ensaio clínico controlado	O regime de colchicina é comumente associado a efeitos colaterais gastrointestinais que podem interromper seus benefícios clínicos devido à descontinuação precoce da terapia. Além disso, tem o potencial para consequências mais sérias ou mesmo letais. Muitos medicamentos cardiovasculares têm potencial farmacocinético para aumentar o risco de eventos adversos da colchicina. Assim, reconciliação de medicação cuidadosa com ênfase em dados farmacocinéticos são aconselhados antes de prescrever colchicina em pacientes cardíacos com doença pericárdica para evitar interação potencialmente prejudicial. Mais estudos são necessários para estabelecer a segurança de um regime de colchicina de longo prazo e caracterizar melhor a interação medicamentosa da colchicina e drogas cardiovasculares.	Inglês
6	BVS	Interações da colchicina	Reduções no uso de colchicina após a fiscalização do FDA sobre exclusividade de mercado em uma população	Kesselheim et al., (2015)	Ensaio clínico controlado	Pelo menos um benefício de saúde pública esperado – mudanças em co-prescrições perigosas – não ocorreu no caso da colchicina. Em contraste, está claro que a ação do FDA resultou em uma redução no início da colchicina e um aumento no custo.	Inglês

Avaliação Do Uso Da Colchicina No Tratamento De Pacientes Infectados Por Sars-Cov-2: Uma Revisão Integrativa

			segurada comercialmente.				
7	BVS	Interações da colchicina	Efeito da atorvastatina no estado estacionário na farmacocinética de uma dose única de colchicina em adultos saudáveis em jejum.	Davis e Wason (2014)	Ensaio clínico controlado	O aumento da exposição à colchicina foi observado após uma dose única de colchicina administrada com atorvastatina em estado estacionário. Estudos adicionais com dosagem múltipla de ambos os medicamentos são necessários para determinar melhor as implicações clínicas desses resultados.	Inglês
8	BVS	Interações da colchicina	Novo algoritmo de redução da dose de colchicina baseado em evidências para prever e prevenir a toxicidade da colchicina na presença de inibidores da glicoproteína 3A4/P do citocromo P450.	Terkeltaub et al., (2011)	Ensaio clínico controlado/Síntese de evidências	Esses estudos fornecem evidências quantitativas sobre as interações medicamentosas e os ajustes necessários na dose de colchicina se o tratamento com colchicina for continuado durante a terapia com vários inibidores da glicoproteína CYP3A4 / P. Demonstramos a necessidade de reduções específicas na dose de colchicina quando ela é usada em combinação com 2 bloqueadores dos canais de cálcio amplamente prescritos (verapamil ER e diltiazem ER) e que a dose de colchicina não precisa de ser ajustado quando é usado em combinação com azitromicina.	Inglês
9	BVS	Reações da colchicina	Eficácia e segurança da colchicina para o tratamento de doenças cardiovasculares	Andreis et al., (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Com base em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, esta metanálise mostra que o uso da colchicina é eficaz e seguro para o tratamento de doenças cardiovasculares. A colchicina foi eficaz na redução do CO adverso em diferentes configurações: doenças pericárdicas (risco reduzido de pericardite recorrente, 17,6% vs. 35%, RR 0,50, IC 95% 0,41-0,61), DAC (risco reduzido de morte cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronária ou hospitalização, 6,1% vs. 8,5%, RR 0,73, IC 95% 0,64-0,83), AF (risco reduzido de recorrência de arritmia, 14,2% vs. 22,7%, RR 0,62, IC 95% 0,44-0,88) O risco de CRAEs	Inglês

Avaliação Do Uso Da Colchicina No Tratamento De Pacientes Infectados Por Sars-Cov-2: Uma Revisão Integrativa

						gastrointestinais e descontinuação do medicamento não é significativo se a colchicina for usada em doses mais baixas (0,5 mg por dia) ou por períodos mais longos (> 6 meses). Isso pode ser possivelmente devido à descontinuação precoce do medicamento ou à tolerância ao medicamento.	
--	--	--	--	--	--	---	--

Fonte: Autoras, 2021.

Em relação às interações da colchicina, dentre os estudos selecionados, o de Karatza; Ismailos e Karalis (2021), destaca que em um estudo realizado por Terkeltaub et al., (2011) os autores relataram o caso de interações entre a colchicina coadministrada com outros medicamentos, como: Azitromicina, Claritromicina, Diltiazem, Verapamil, Cetoconazol ou Ritonavir (Quadro 6). Onde a maioria desses medicamentos reduz em percentual significativo a depuração total da colchicina, causando o acúmulo dessa droga de baixo índice terapêutico.

Já no trabalho de Imai et al. (2020) foi destacado a relevância das interações medicamentosas da colchicina, causando efeitos colaterais letais e a toxicidade desse medicamento, enfatizando também que, quando é utilizado com ciclosporina (Quadro 6), há interação devido a inibição da P-gp e o CYP3A4, e que esta aumenta de forma significativa a concentração da colchicina. Os autores ainda relatam que a colchicina é um medicamento relativamente seguro quando usado de forma correta e que, pode causar toxicidade em pacientes com insuficiência renal e hepática, pois induz lesão hepática, entre outros efeitos.

Outro estudo que enfatiza a cautela que se deve ter na insuficiência renal e hepática é o de Bilbul et al., (2020), que aborda a interessante psicofarmacologia do COVID-19 e como os medicamentos para tratar essa doença podem afetar o manejo psicotrópico. Os autores destacam que a colchicina pode reduzir a tempestade de citocinas e que também possuem consequências, como os efeitos colaterais psiquiátricos e um índice terapêutico estreito, com potencial para causar toxicidade e, que em doses tóxicas, podem causar delírio, convulsões, fraqueza muscular e reflexos deprimidos, por exemplo. Além disso, destacam as interações medicamentosas da colchicina, que se deve ter precaução com os inibidores da P-gp e CYP3A4, como a fluvoxamina (Quadro 6).

Zapata et al., (2020) abordam em seu estudo que pacientes que tomaram colchicina relataram alguns sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, e que ao diminuir a dose, habitualmente são moderados, momentâneos e reversíveis. Ainda enfatizam que cerca de 50% da colchicina é absorvida e metabolizada, relacionada ao sistema CYP3A4, e medicamentos que inibem a função dessa enzima, elevam a capacidade de toxicidade da colchicina, que também é um substrato para glicoproteína-p (PGP) e, a maioria das drogas que inibem CYP3A4 inibem essa glicoproteína. Além disso, a coadministração de inibidores da CYP3A4 com colchicina é provável que haja alta concentração desse anti-inflamatório.

Assim como o trabalho de Karatza e colaboradores (2021) relata evidências (um estudo) de interação entre a colchicina e claritromicina, reduzindo em até 75% a depuração total da colchicina quando

coadministradas, o estudo de Zapata et al., (2020) também aborda o impacto significativo dessa interação medicamentosa, informando que a toxicidade da colchicina ocorreu em 5 dias após o uso simultâneo com claritromicina, já o caso de óbito, ocorreu após 2 semanas. Uma pesquisa sobre interações medicamentosas da colchicina no tratamento da doença pericárdica, retrata que há indícios de medicamentos cardiovasculares, anti-hipertensivos e antiarrítmicos (Quadro 6) que interagem com o sistema CYP3A4 e a glicoproteína-P, causando também o aumento potencial da toxicidade desse anti-inflamatório utilizado no manejo da COVID-19. Os autores também destacam uma recomendação: para evitar uma danosa interação, é necessário antes de prescrever a colchicina, realizar uma reconciliação da medicação com muita cautela e com foco na farmacocinética, de forma que haja uma alternativa ou o ajuste da dose da colchicina (SCHENONE e MENON, 2018). No estudo realizado por Kesselheim et al., (2015) é enfatizado a relação de mortes por uso de colchicina simultaneamente com claritromicina e que, a nova versão de colchicina aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) (que significa Administração de Comidas e Remédios) deveria possuir em seu rótulo alerta aos médicos, informando que as interações entre colchicina e claritromicina são potencialmente perigosas e que, para pacientes que precisavam de colchicina, deveria ser prescrito azitromicina e não claritromicina.

Davis e Wason (2014) determinaram em seu estudo que a concentração plasmática máxima da colchicina aumentou em 31% quando utilizada juntamente com atorvastatina (Quadro 6), pois a colchicina é pouco metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP) ou CYP3A4 e, é um substrato da gp-P. Já a atorvastatina, é um medicamento para o tratamento de dislipidemia, também metabolizada pelo CYP3A4, no entanto, inibe a P-gp.

A pesquisa realizada por Terkeltaub et al., (2011) demonstrou que se faz necessário reduzir a dose de colchicina quando é utilizada juntamente com Verapamil ER e diltiazem ER (Quadro 6), que são medicamentos bastante prescritos, da classe de bloqueadores dos canais de cálcio. E assim como Kesselheim et al., (2015), esse estudo também enfatiza o uso da colchicina com o antibiótico azitromicina, no entanto, o estudo de Terkeltaub e colaboradores afirma que quando utilizadas simultaneamente, a dose da colchicina não precisa ser ajustada.

Quadro 6. Medicamentos que podem causar interações com a colchicina

POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DA COLCHICINA
Colchicina + Azitromicina
Colchicina + Claritromicina
Colchicina + Diltiazem
Colchicina + Verapamil
Colchicina + Cetoconazol
Colchicina + Ritonavir
Colchicina + Ciclosporina
Colchicina + Fluvoxamina
Colchicina + medicamentos cardiovasculares
Colchicina + medicamentos anti-hipertensivos
Colchicina + medicamentos antiarrítmicos
Colchicina + Atorvastatina

Fonte: Adaptado de Karatza; Ismailos e Karalis (2021); Terkeltaub et al., (2011); Imai et al., (2020); Bilbul et al., (2020); Zapata et al., (2020); Schenone e Menon (2018); Kesselheim et al., (2015) e Davis e Wason (2014).

Conforme o quadro 6, a colchicina foi utilizada simultaneamente com diferentes medicamentos de diversas classes terapêuticas, resultando em interações medicamentosas, o que pode ser explicado farmacocineticamente, devido a colchicina ter sua metabolização prejudicada por esses medicamentos, causando o acúmulo dessa droga com potencial risco tóxico no organismo, ou seja, a redução da depuração total/eliminação da colchicina é proporcional ao aumento da sua concentração no organismo e potencial toxicidade e letalidade desse anti-inflamatório.

Para Andreis et al., (2021) os riscos de eventos adversos relacionados à colchicina (CRAEs) foram agrupados em categorias: CRAE gastrointestinal (incluindo vômitos, náuseas, diarreia, cólicas, dor abdominal, anorexia, melena, hemorragia gastrointestinal), CRAE muscular (incluindo mialgias, câibras musculares, creatina quinase anormalmente elevada), CRAE hepático (incluindo aminotransferases anormalmente aumentadas e hepatite), CRAE hematológico (incluindo anemia, leucopenia, trombocitopenia) e CRAE cutâneo (erupção cutânea, alopecia) (Quadro 7).

Quadro 7. Categoria dos riscos de eventos adversos relacionados à colchicina.

CRAE gastrointestinal	CRAE Muscular	CRAE Hepático	CRAE hematológico	CRAE cutâneo
Vômitos	Mialgias	Aminotransferases anormalmente aumentadas	Anemia	Erupção cutânea
Náuseas	Cãibras musculares	Hepatite	Leucopenia	Alopecia
Diarréia	Creatinina quinase anormalmente elevada	-	Trombocitopenia	-
Cólicas	-	-	-	-
Dor abdominal	-	-	-	-
Anorexia	-	-	-	-
Melena	-	-	-	-
Hemorragia	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Andreis *et al.*, (2021).

Outra observação importante é que se fazem necessários mais estudos clínicos não apenas sobre as interações e reações adversas da colchicina e seus potenciais efeitos contra o SARS-CoV-2, como também, de outros medicamentos utilizados para o mesmo fim. Cabendo ressaltar a importância de que eles sejam realizados também em território nacional, uma vez que o Brasil carece de tal atributo, sendo cenário do 3º maior número de casos de COVID-19 do mundo.

5.3 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO USO RACIONAL DA COLCHICINA

Das bases de dados estabelecidas, somente na Biblioteca Virtual em saúde (BVS) foram encontrados trabalhos que atendessem aos objetivos desse estudo, relacionados ao descritor “O papel do farmacêutico na COVID-19”. A princípio, foram identificados 32 trabalhos científicos, publicados no ano de 2011 a 2021, com idioma em inglês e português. Após a aplicação do critério de inclusão e exclusão, a partir de uma leitura cuidadosa, 23 pesquisas foram excluídas por não corresponderem ao desfecho de interesse e foram selecionadas 9 pesquisas atendendo ao terceiro objetivo específico proposto, como mostra o Quadro 8.

Quadro 8. Resultados selecionados da busca na base de dados BVS utilizando o cruzamento: O papel do farmacêutico na COVID-19.

Nº	BANCO DE DADOS	DESCRIPTORES	TÍTULO	AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO	IDIOMA
1	BVS	Farmacêutico na covid-19	Como a equipe de vendas de medicamentos está respondendo pacientes presumíveis com COVID-19 atendendo medicamentos pontos de venda: um estudo qualitativo explorativo	Atif et al., (2021)	Estudo exploratório qualitativo	Destacou várias deficiências na educação e no treinamento da equipe de vendas de medicamentos no Paquistão, que carece da presença do farmacêutico onde desempenha um papel importante nos serviços de assistência farmacêutica.	Inglês
2	BVS	Farmacêutico na covid-19	Resposta dos farmacêuticos durante uma pandemia: uma pesquisa sobre a prontidão para fazer o teste durante o COVID-19	Uebbing et al., (2021).	Estudo descritivo	Expandir o grupo de provedores de cuidados de saúde que podem realizar testes é fundamental para atingir e manter os limites de teste propostos.	Inglês
3	BVS	Farmacêutico na covid-19	Escassez global de medicamentos devido ao COVID-19: impacto no atendimento ao paciente e estratégias de mitigação	Badreldio ; Atallah (2021)	Revista (Res Social Adm Pharm)	Quase todos os setores globais foram afetados pelo surgimento do COVID-19, farmacêuticos e formuladores de políticas devem se engajar de forma proativa no alívio dos efeitos dessa ameaça ao atendimento ao paciente e aos resultados.	Inglês
4	BVS	Farmacêutico na covid-19	O papel ativo do farmacêutico no combate à desinformação de medicamentos COVID-19	Marwitz, 2020	Revista (Am Pharm Assoc)	Os farmacêuticos devem combater ativamente e corrigir as informações incorretas sobre medicamentos, vacinas, farmacoterapia COVID-19 e	Inglês

						em qualquer crise futura de saúde pública.	
5	BVS	Farmacêutico na covid-19	Análise de efeitos e modos de falha em saúde e análise de custo-minimização de três serviços farmacêuticos.	Romero et al., (2021)	Estudo de coorte prospectivo e analítico	Uma análise de minimização de custos, demonstrando a colaboração altruística de farmacêuticos e distribuidores durante o Pandemia do covid19. Considerado essencial em termos de entrega informada e atendimento	Inglês
6	BVS	Farmacêutico na covid-19	Como COVID-19 impactou o papel dos farmacêuticos em todo o mundo.	Jordan et al., (2021)	Clínica	Nenhuma doença na história recente trouxe o valor da profissão de farmacêutico ao centro das atenções tanto quanto o COVID-19. Os farmacêuticos estão enfrentando o desafio de COVID-19 e mostrando seu compromisso com as comunidades que atendem.	Inglês
7	BVS	Farmacêutico na covid-19	O papel do farmacêutico de cuidados intensivos durante a pandemia de COVID-19	Lemtiri et al., (2020)	Revista (Ann Pharm Fr)	O papel do CCP evoluiu durante a pandemia COVID-19 novas responsabilidades institucionais. Graças à coordenação perfeita entre a UTI e a farmácia, esta rede estreita é o vetor para uma gestão ideal de produtos para a saúde, o que foi um grande desafio durante este período.	Inglês
8	BVS	Farmacêutico na covid-19	O papel do farmacêutico no teste de diagnóstico de SARS-CoV-2	Gooder et al., (2020)	estudo diagnóstico /	Os farmacêuticos são os profissionais de saúde mais acessíveis e têm o conhecimento e as habilidades para	Inglês

					estudo prognóstico	assumir um papel fundamental no aumento dos testes diagnósticos da SARS-CoV-2 nos Estados Unidos. O envolvimento ativo dos farmacêuticos nos testes de SARS-CoV-2 pode ajudar no atendimento às necessidades de saúde não atendidas.	
9	BVS	Farmacêutico na covid-19	Farmácia Hospitalar na equipa multiprofissional das unidades de internamento do COVID.	Navarro; Márquez (2020)	Ensaio clínico controlado / Estudo prognóstico	O papel do farmacêutico hospitalar é fundamental, pois eles têm uma compreensão profunda dos mecanismos de ação e interações de medicamentos, no qual dá ao farmacêutico do hospital um papel fundamental em equipes interdisciplinares, o que é essencial para a otimização de resultados.	Inglês

Fonte: Autoras, 2021.

Sob a perspectiva de Atif et al., (2021) de um estudo qualitativo realizado no Paquistão, em países desenvolvidos muitos trabalhadores não farmacêuticos, poderiam realizar atividades (atribuições) sob a supervisão do farmacêutico, focadas em estratégias de prevenção e controle da propagação do COVID-19, para atender às necessidades básicas de saúde da população. Estes adicionais como funções incluíram consulta clínica, triagem apropriada, recarga de medicamentos, telefarmácia e serviços domiciliares, entre outros. No entanto, em países de baixa e média renda, onde as farmácias são administradas por pessoas não qualificadas, a prestação de serviços ampliados de farmácia tem sido um desafio. Uma série de estudos anteriores do Paquistão destacaram que a qualidade até mesmo dos serviços essenciais, como aconselhamento, dispensação e a verificação do medicamento, não eram adequados.

A prática farmacêutica continua a preencher lacunas nos cuidados de saúde da população para atingir às necessidades não atendidas dos pacientes. A maioria das famílias nos Estados Unidos está a menos de 8 km de uma farmácia e de mais de 1 farmacêutico (QATO et al., 2017). Inclusive, os pacientes acessam os farmacêuticos com muito mais frequência do que seus prestadores de cuidados primários BERENBROK et al., (2020). Diante disso, um estudo conduzido por Badreldin e Atallah (2021) esclarece que os farmacêuticos desempenham um papel importante, exemplos sólidos são na avaliação dos medicamentos baseados em evidências para pacientes com COVID-19 para melhorar os resultados, preparação efetiva do medicamento para administração, selecionar candidatos para o medicamento e otimizar a terapia médica geral. Além de tudo isso, esse profissional também esclarece que combinar medicamentos de alto risco e exceder por engano a quantidade normal do ingrediente ativo pode colocar os pacientes em risco de desenvolver efeitos adversos graves como resultado de uma sobredosagem (DOOMS E CARVALHO, 2021).

Ao mesmo tempo que o farmacêutico traz todas essas atribuições, ele também é importante, devido à sua acessibilidade, durante as interações farmacêutico-paciente, de fornecer educação crítica e continuada para melhorar a segurança do paciente e a saúde pública (MARWITZ, 2020). E devido à necessidade de reduzir o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, determinado pela Sociedade Espanhola de Farmacêuticos Hospitalares (SEFH), o farmacêutico através das suas atribuições, busca realizar a telefarmácia, acompanhando, informando e dispensando, tudo para ser mais acessível aos pacientes (ROMERO et al., 2021).

O autor Jordan et al., (2021) apresenta a profissão do farmacêutico ao redor do mundo, no qual se adaptou aos desafios colocados pela pandemia, durante este tempo de emergência, o farmacêutico

tem demonstrado sua expertise, coragem e dedicação ao atendimento dos pacientes ao mais alto nível. Segundo o estudo de Lemtiri et al., (2020) O valor agregado de um farmacêutico de terapia intensiva (CCP), foi descrito como: diminuir a taxa de erros de medicação (66%), reduzir custos e diminuir o tempo de internação hospitalar e mortalidade. Além do mais, ele participa de consultas médicas e analisa prescrições, sugere formas farmacêuticas, modificações na infusão, ajustes de dosagem, otimização farmacocinética e orienta sobre incompatibilidades de medicamentos e desenvolve protocolos e auditorias.

Embora muito países não reconheçam o papel desse profissional, O farmacêutico é uma fonte de educação para os pacientes que precisam entender as recomendações. Além disso, o farmacêutico deve adotar as melhores práticas para o teste diagnóstico de SARS-CoV-2, isso inclui compreender a fisiopatologia do SARS-CoV-2 e os princípios do teste, compreender as boas práticas laboratoriais e o uso adequado do EPI (GOODER et al., 2020).

No ensaio clínico de Navarro e Márquez (2020), participam farmacêuticos hospitalares na tomada de decisão sobre as terapias antimicrobianas, interações medicamentosas, alertar sobre possíveis alergias, calcular as doses, monitorar a farmacocinética dos medicamentos e participar da avaliação dos pacientes à beira do leito e de possíveis atualização de tratamentos. Mesmo com os todos riscos possíveis (exposição ao vírus, falta de EPI's), é pelo farmacêutico que é sanado e esclarecido as informações sobre medicamentos para a equipe multiprofissional (Uebbing et al., 2021).

Isso reforça a perspectiva de Atif et al., (2021), ao dizer que a falta do farmacêutico declina na qualidade até mesmo dos serviços essenciais. Diante deste cenário, Badreldin e Atallah (2021) corroboram que a prática farmacêutica continua a preencher lacunas nos cuidados de saúde da população para atingir às necessidades não atendidas dos pacientes. Além disso, o papel do farmacêutico é essencial para uma melhor performance dos resultados terapia médica geral, esclarecendo sobre riscos, efeitos adversos, alertar sobre possíveis alergias, sobredosagem e auxilia na redução de erros de combinações de medicações, reduz custos, e diminui o tempo de internação e até mesmo de mortalidade (BADRELDIN E ATALLAH (2021); LEMTIRI et al., (2020); NAVARRO E MÁRQUEZ (2020).

Devido à necessidade de reduzir o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, o farmacêutico buscou alcançar seus pacientes por meios de telefarmácia, proporcionando um atendimento online, tudo para ser mais acessível aos pacientes (ROMERO et al., 2021). Com isso, Marwitz (2020) complementa que além das suas atribuições, o farmacêutico auxilia também na educação continuada desse paciente, melhorando

na segurança do mesmo e na saúde pública. É válido destacar que o farmacêutico necessita de constante atualização, principalmente, compreender a fisiopatologia do SARS-CoV-2, bem como as formas de tratamentos e entender as recomendações e estratégia de prevenção e controle da propagação da COVID-19 (GOODER et al., 2020).

6 CONCLUSÃO

Frente aos estudos clínicos analisados, observou-se que apesar dos eventos adversos como a diarreia, o uso da colchicina na dose terapêutica máxima de 0,5 mg, por via oral, demonstrou-se indicativo de benefícios significativos ao tratamento da COVID-19, evidenciado através da redução de marcadores inflamatórios e melhora no prognóstico dos pacientes.

Dentre os achados do presente trabalho, foi possível observar que a colchicina foi utilizada concomitantemente com outros medicamentos de diferentes classes terapêuticas para o tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2, e que apesar de ter demonstrado resultados significativos na melhora clínica desses pacientes, em consequência, houve interações medicamentosas entre esses medicamentos e a colchicina.

Faz-se necessário destacar também a importância do profissional farmacêutico no manejo clínico do paciente infectado não apenas por SARS-CoV-2, como também por outras doenças, pois o farmacêutico pode contribuir de forma significativa, orientando e auxiliando no tratamento medicamentoso desses pacientes, contribuindo para o manejo clínico mais adequado para eles, levando em consideração sua individualidade. Uma vez que, esses pacientes apresentavam outras comorbidades, sejam elas psiquiátricas ou de outros sistemas do organismo, como a insuficiência hepática, e um dos graves eventos adversos que a colchicina pode causar é a indução da lesão hepática.

E como a colchicina é um medicamento de baixo índice terapêutico, ou seja, sua dose terapêutica é próxima da dose tóxica, é essencial que haja precaução quanto ao seu uso em pacientes infectados por SARS-CoV-2, uma vez que sua eficácia e segurança contra esse patógeno ainda não são bem estabelecidos, sendo necessário mais estudos clínicos, relacionados também à farmacovigilância desse anti-inflamatório.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VEESLER, A.T., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, v 181, p: 281–292.e6, 2020. Acessado em: novembro de 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155444/>>

AFONSO, N. Verificamos: É falso que estudo da USP comprovou eficácia da hidroxiclороquina no tratamento da Covid-19. LUPA. 2021. Disponível em:

<<https://piaui.folha.uol.com.br/lupa/2021/02/08/verificamos-usp-estudo-coronavirus/>>. Acessado em: 23 de abril de 2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Testes para Covid-19: perguntas e respostas. 2020. Disponível

em:<http://antigo.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5851843&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=testes-para-covid-19-perguntas-e-respostas&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3D%2Bque%2Bobservar%26_3_assetCategoryIds%3D461545%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D3%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_assetTagNames%3Dnovo%2Bcoronav%25C3%25ADrus%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acessado em: 26 de junho de 2021.

AKBAR, S. Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications. Stockton: Springer Nature, f. 1078, 2020. 2156 p. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032757/>>.

ANDERSEN, K. G., RAMBAUT, A., LIPKIN, W. L. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*; v 26, p: 450-455, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284615/>>.

ANDREOU, A et al. COVID-19: The potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *in vivo*, v. 34, n. 3 suppl, p. 1567-1588, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503814/>>. Acessado em: novembro de 2021.

ARAFAT, O., SILVA, S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595>>. Acessado em: 26 de junho de 2021.

ARBEX, M.A., VARELA, M. C. F., SIQUEIRA, H. R. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; v. 36, n. 5, p: 626-640, 2010 Disponível em:

<<https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>>.

ATIF, M., et al. How medicines sales staff is responding to presumptive COVID-19 patients attending drug retail outlets: An exploratory qualitative study. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34390010>>. Acessado em: 5 dez. 2021.

AZEVEDO, V, F., LOPES, M, P. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. Revista brasileira de reumatologia; v 57, n 4, p:346–355, 2017. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbr/a/mFvgxkXjD8DqzHkSXxJd8mR/?format=pdf&lang=pt>>.

BARCELLOS NMS. Farmacocinética. In: Gomes MJ, Reis AM (organizadores). Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001. p.125-146.

BADRELDIN, H. A., ATALLAH, B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32446652>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

BHERING, N. B V., et al. O impacto do uso da colchicina na mortalidade de pacientes com COVID-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 3, p. 13235-13249, 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/31368>>. Acessado em: 27 de setembro de 2021.

BILBUL, M., et al. Psychopharmacology of COVID-19. Psychosomatics, v. 61, n. 5, p. 411-427, 2020. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318220301444?via%3Dihub>>. Acessado em: 4 de dezembro de 2021.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019. 694p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>. Acessado em: 13 de Jun. de 2021.

BRASIL. Resolução RDC nº 540, de 7 de abril de 2016: Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. 2016. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html>. Acessado em: 3 de novembro de 2021.

BRASIL. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007: Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. 2007. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html>. Acessado em: 27 de setembro de 2021.

BRAZ, A. C. Filme de quitosana para liberação controlada de colchicina para tratamento de carcinoma basocelular. Campina Grande, 2014. Monografia (Pós-graduação em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Campina Grande Centro de Ciências e Tecnologia, Campina Grande, 2014.

BHERING, N. B. V., et al. O impacto do uso da colchicine na mortalidade de pacientes com COVID-19. Brazilian Journal of Health Review. Curitiba, Jun, ano 2021, 16 jun. 2021. 15 p. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/31368>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

BUITRAGO-GARCIA D., EGLI-GANY D., COUNOTTE, M.J. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. PLoSMed; v 17, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960881/>>.

BURRAGE, D.R., KOUSHESH, S., SOFAT, N. Immunomodulatory drugs in the management of SARS-CoV-2. Frontiers in immunology, v. 11, p. 1844, 2020. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01844/full>>. Acessado em: novembro de 2021.

CABALLERO-ROMERO, Á., et al. Healthcare failure mode and effects analysis and costminimization analysis of three pharmaceutical services. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33709888>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

CAVALCANTE, J. R., SANTOS, C. C., BREMM, J. M. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. Epidemiol. Serv. Saúde; v.29 n.4, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010>>.

CENTRO DE CARDIOLOGIA. ColCorona: a colchicina reduz complicações em pacientes ambulatoriais COVID- 19. Disponível em: <https://cardiologiahmt.com.br/colcorona-a-colchicina-reduz-complicacoes-em-pacientes-ambulatoriais-covid-19/>>. Acessado em junho de 2021;

CEVIK, M., MARCUS. J., BUCKEE,C., SMITH, T. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy.ClinInfec Dis; 2020. Disponmível em:

<[https://risweb.st-andrews.ac.uk/portal/en/researchoutput/sarscov2-transmission-dynamics-should-inform-policy\(eb1a8590-be5a-4782-a377-ef0ad2c160cf\).html](https://risweb.st-andrews.ac.uk/portal/en/researchoutput/sarscov2-transmission-dynamics-should-inform-policy(eb1a8590-be5a-4782-a377-ef0ad2c160cf).html)>.

CEVIK, M., TATE, M., LLOYD, O. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521734/>>.

CEVIK, M., BAMFORD, C. G. G., HO, A. Pandemia de COVID-19 - uma revisão focada para médicos. ClinMicrobiol Infect; v 26, n 8, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344166/>>.

CHENG, H.Y., et al. Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of covid-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA InternMed, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356867/>>.

CHOI, M.H., AHN, H., RYU, H. Características clínicas e progressão da doença em pacientes em estágio inicial com COVID-19 na Coreia do Sul. J ClinMed; v 9, n 6, 2020.

COLCHICINA [Bula]. Responsável técnico Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano. APSEN.São Paulo, 2019.

DAVIS, M.W., WASON, S. Effect of steady-state atorvastatin on the pharmacokinetics of a single dose of colchicine in healthy adults under fasted conditions. *Clinical drug investigation*, v. 34, n. 4, p. 259-267, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-013-0168-8>. Acessado em: 5 de dezembro de 2021.

DEFTEREOS, S.G. et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA network open*, v. 3, n. 6, p. e2013136-e2013136, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2767593>. Acessado em: novembro de 2021.

DELLA-TORRE, E. et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, v. 217, p. 108490, 2020. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261351/>>.

DUBÉ, M.P. et al. Genetics of symptom remission in outpatients with COVID-19. *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em < > Acesso em novembro de 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-90365-6>>. Acessado em: novembro de 2021.

EJAZ H, ALSRHANI A, ZAFAR A. COVID-19 e comorbidades: impacto deletério em pacientes infectados. *J Infect Public Health*; 13, n 12, p: 1833-1839, 2020.

ELENI, M. et al. Clinical features and outcomes of hospitalized COVID-19 patients in a low burden region. *Pathogens and Global Health*, v. 115, n. 4, p. 243-249, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1893485>>.

ELSHAFEI, M.N. et al. The efficacy of colchicine in the management of coronavirus disease 2019: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 99, n. 36,p.1-3, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478773/>>. Acessado em: novembro de 2021.

FALAVIGNA, M. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. São Paulo, 2020. Disponível em:

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.scielo.br/scielo.php%3Fpid%3DS0103-507X2020000200166%26script%3Dsci_arttext&ved=2ahUKEwi1yJq2rZ3wAhVvHLkGHSHoCgUQFjAAegQIBBAC&usg=AOvVaw3KrelZyxBqo_WumkzGewsP>. Acesso: 24 de abr. de 2021.

FARIAS, N.R., et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.26.21252554v1>>.

FINDELSTEIN, Y., et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical toxicology*, v. 48, n. 5, p. 407-414, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586571/>>. Acessado em: 27 de setembro de 2021.

Fio Cruz. Testes para COVID-19: Como são e quando devem ser feitos. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Disponível em: <<http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/685-covid-19-testes>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

FONTELLES, M, J., et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. Trabalho realizado no Núcleo de Bioestatística Aplicado à pesquisa da Universidade da Amazônia – UNAMA. 2009. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-588477>>.

França, Inácio. CORONAVÍRUS REPORTAGENS Pandemia muda rotina profissional e aumenta gastos de dentistas. Marcozero. 2020. Disponível em: <<https://marcozero.org/pandemia-muda-rotina-profissional-e-aumenta-gastos-de-dentistas/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

GAMARRA, A, I., SUAREZ, J. F. R. Prehistoria, Historia Y Arte De La Reumatologia Gota Y Espondilitis Anquilosante. Revista Colombiana De Reumatologia Revista Colombiana De Reumatologia;v 13,n 2, p: 120-141, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v13n2/v13n2a03.pdf>>.

GARCIA, L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/ress/2020.v29n2/e2020023/pt/#>>. Acesso em: 13 de jun. de 2021.

GARCÍA-ÁLVAREZ, J. L., GARCÍA-VIGIL, J. L. Guidelines for clinical management of SARS-CoV-2 infection. GacMedMex; v 156, n 6, p:576-583, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877121/>>.

GENDELMAN, O. et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. Autoimmunity reviews, v. 19, n. 7, p. 102566, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102566>>. Acesso em novembro de 2021.

GHAWANMEH, A. A., et al. Colchicine prodrugs and codrugs: Chemistry and bioactivities. European journal of medicinal chemistry, v. 144, p. 229-242, 2018. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523417310358>>. Acessado em: 27 de setembro de 2021.

GIL-NAVARRO, M. V., LUQUE-MÁRQUEZ, R. Hospital Pharmacy in the multidisciplinary team of COVID inpatient units. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32533669>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

GISAID. Omicron discovered on all six continents. 2021. Disponível em: <<https://www.gisaid.org/>>. Acessado em: 5 dez. 2021.

Global Biodiversity Information Facility. Colchicum autumnale L. Global Biodiversity Information Facility. 2021. Disponível em: <<https://www.gbif.org/pt/species/2739622>>. Acesso em: 8 jun. 2021.

GOODE, J. V. R et al. The pharmacist's role in SARS-CoV-2 diagnostic testing. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32883622>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

GORBALENYA, A.E.; BAKER, S.C.; BARIC, R.S.; GROOT, R.J.D.; GULYAEVA, A.A.; HAAGMANS, B.L. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*, v 5, p: 536–544, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>>.

Gould, Stephen Jay. *Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History*. W. W. Norton & Company, v. 2, f. 176, 1990. 352 p.

Governo do Pará. Monitoramento da Covid-19. 2021. Disponível em: <https://www.covid-19.pa.gov.br/#/>. Acesso em: 26 jun. 2021.

GUIMARAES, R. Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva. Núcleo de Bioética e Ética Aplicada, Universidade Federal do Rio de Janeiro. *R. Sacopã* 191/102, Lagoa. 22471-180 Disponível em: <<https://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/vacinas-anticovid-um-olhar-da-saude-coletiva/17697?id=17697>>.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*; v 3, n 9, p: 40-51, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)>.

HUI KPY, CHEUNG MC, PERERA RAPM. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*; v8, p :687-95, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30193-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30193-4/fulltext)>.

IMAI, Shungo et al. Prescription of colchicine with other dangerous concomitant medications: a nationwide survey using the Japanese claims database. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 43, n. 10, p. 1519-1525, 2020. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/43/10/43_b20-00314/_html/-char/en>. Acessado em: 4 de dezembro de 2021.

IMAZIO, M; BRUCATO, A; LAZAROS, G; ANDREIS, A; SCARSI, M. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *Journal of Cardiovascular Medicine*: September; v 21, n 9, p:625-629, 2020. Disponível em:

<https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/fulltext/2020/09000/anti_inflammatory_therapies_for_pericardial.1.aspx>.

International Committee on Taxonomy of Viruses. Naming the 2019 Coronavirus. 2020. Disponível em: <<https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxonomy History. International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201857095>. Acesso em: 26 jun. 2021.

Internationally Peer Reviewed Chemical Safety Information. *Colchicum autumnale* L.. Internationally Peer Reviewed Chemical Safety Information. 1990. Disponível em:

<<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim142.htm#SectionTitle:3.1%20%20Description%20of%20the%20plant>>. Acesso em: 8 jun. 2021.

JORDAN, D. et al. How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33709893>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

KARATZA, Eleni; ISMAILOS, George; KARALIS, Vangelis. Colchicine for the treatment of COVID-19 patients: efficacy, safety, and model informed dosage regimens. *Xenobiotica*, v. 51, n. 6, p. 643-656, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33845715>>. Acessado em: 4 de dezembro de 2021.

Karim, Salim S Abdool; Karim, Quarraisha Abdool. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 11 Dez 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621027586#bib13>>. Acessado em: 5 dez. 2021.

KARIMI-ZARCHI, M.; NEAMATZADEH, H.; DASTGHEIB, S. A. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal PediatrPathol*; v 39, n 3, p:246-250, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-59---flu-covid-19?gclid=Cj0KCQIAzfuNBhCGARIsAD1nu-_7RhiL66Nt4YHhuwqyOUuUKSEv1Nusk4EUIZg86T5eaSuc2tapSTsaApWLEALw_wcB>.

KESSELHEIM, Aaron S. et al. Reductions in use of colchicine after FDA enforcement of market exclusivity in a commercially insured population. *Journal of general internal medicine*, v. 30, n. 11, p. 1633-1638, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11606-015-3285-7>>. Acessado em: 5 de dezembro de 2021.

KHALED H.; CHIOMA, F.; SHAHZAD, R.; GOPALAN, M.; HAQUE, S. R., ANWARUL, A. M.; TALAT N. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Review of Anti-infective Therapy*; v 18, n 12, p:1201-1211, 2020. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1797487>>.

Lai, C. C.; Tzu-Ping S., Wen-Chien, K. O. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial*. v 55, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081636/>>.

LARINI, L. Fármacos e medicamentos. Artmed. Porto Alegre: 2008.

LEARY, S.; GAUDIERI, S.; CHOPRA, A.; PAKALA, S.; ALVES, E.; JOHN, M.; MALLAL, S.; PHILLIPS, E. Three adjacent nucleotide changes spanning two residues in SARS-CoV-2 nucleoprotein: Possible homologous recombination from the transcription-regulating sequence. *bioRxiv*, 2020. Disponível em: <<https://nanoporetech.com/resource-centre/three-adjacent-nucleotide-changes-spanning-two-residues-sars-cov-2-nucleoprotein>>.

Lemtiri, J et al. The role of the critical care pharmacist during the COVID-19 pandemic. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33038310>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol; v 92, p:424–432, 2020;

LOPES, M.I. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. RMD open, v. 7, n. 1, p. e001455, 2021. Disponível em: <<https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001455.abstract>>. Acessado em: novembro de 2021.

LU, Q.; SHI, Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J. Med. Virol, v 92, p: 564–567, 2020.

MARTINS, M. M.; PRATA-BARBOSA, A.; MAGALHÃES-BARBOSA, M. C. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. Revista Paulista de Pediatria, v. 39, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpp/a/TPC9RLntm6sSjVFBWLWFdKnf/?lang=en>>.

Marwitz, Kathryn K.. The pharmacist's active role in combating COVID-19 medication misinformation. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33199166>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

MCEWAN, T.; ROBINSON, P.C. A systematic review of the infectious complications of colchicine and the use of colchicine to treat infections. In: Seminars in arthritis and rheumatism. WB Saunders, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.007>>. Acesso em novembro de 2021.

MCLINTOSH, K. M. D. Doença de coronavírus 2019 (COVID-19). 31 de março de 2020. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www2.ebserh.gov.br/documents/1688403/5111980/4.pdf/49227786-d768-470e-9ea2-7e021aa96cc9&ved=2ahUKEwiXq5nNrJ3wAhWAK7kGHdJCBXQQFjAAegQIAxAC&usg=AOvVaw3Tzh7Za0qA1f7BnGZVMn2k> Acesso: 24 de abr. de 2021.

MEYEROWITZ E, RICHTERMAN A, BOGOCH I, LOW N, CEVIK M. Towards an accurate and systematic characterization of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301725/>>.

Michelin, Lessandra Lins, Rodrigo Schrage; Falavigna, Asdrubal. COVID-19: perguntas e respostas Centro de Telemedicina da UCS. 1ª. ed. Caxias do Sul: EducS, 2020. Disponível em: <<https://www.ucs.br/site/midia/arquivos/ebook-covid19-editora.pdf>>. Acessado em: 26 jun. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (covid-19) na atenção primária à saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS); v 7. Brasília – DF, 2020;

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde Doença pelo Coronavírus COVID-19. Boletim epidemiológico especial, Doença pelo corona vírus Covid -19. – Brasília/DF, 22/04/2021 Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/05/boletim_epidemiologico_covid_52_final2.pdf>. Acesso :24 de abr. de 2021

NEGRI, F.; KOELLER, P. Políticas públicas para pesquisa e inovação em face da crise da covid-19. Nota técnica – IPEA; n 64, 2020. Disponível em: <<http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/10034>>.

OLIVEIRA, C.; BORGES, I.; OLIVEIRA, J.; AMÂNCIO, K.; BAIÃO, L.; VIANA, M.; TURCI, M.; MARCOLINO, M.; MANSUR, N.; RESENDE, R.; BARBABELA, T.; TUPINAMBÁS, U.; ALMEIDA, V. Protocolo COVID-19: Atenção Primária à Saúde. 29p, 2020.

OLIVEIRA, I. P. Colchicina: mais um estudo medicamentoso contra a COVID-19. Niterói, 2020. Disponível em: <<http://descartuff.uff.br/2020/08/24/1383/>>. Acesso em: 24 de abr. de 2021.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Doença por coronavírus (COVID-19): quais são os sintomas da COVID-19? 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19#:~:text=symptoms>. Acessado em maio de 2021.

OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 11 de dezembro de 2021;

OMS. Organização Mundial da Saúde. Teste de diagnóstico para SARS-CoV-2. Orientação provisória. 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>> Acessado em: setembro de 2021.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Teste de laboratório para novo coronavírus 2019 (2019-nCoV) em casos humanos suspeitos. 2020b. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>>. Acessado em: setembro de 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde, Diretrizes Laboratoriais para o Diagnóstico e Detecção de Infecção pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV), 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 20037, Estados Unidos, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51865/OPASBRANCOV20009_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y> Acessado em: 02 de jun. 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde, Histórico da pandemia de COVID-19, 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 20037, Estados Unidos, 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acessado em: 26 de jun. 2021

Organização Pan-Americana da Saúde, Nomear a doença coronavírus (COVID-19) e o vírus que a causa, 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 20037, Estados Unidos, 2020. Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)>. Acessado em: 26 de jun. 2021.

Pan American Health Organization . Epidemiological Update: SARS-CoV-2 variants in the Region of the Americas. PAHO. 2021. 9 p. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-sars-cov-2-variants-region-americas-1-december-2021>> Acessado em: 5 dez. 2021.

PANETTA L, PROULX C, DROUIN O. Características clínicas e gravidade da doença entre bebês com infecção por SARS-CoV-2 em Montreal, Quebec, Canadá. JAMA Netw Open; v 3, n12, 2020. Disponível em: <<https://sars-cov-2.creative-biolabs.com/novel-coronavirus-sars>>

cov2.htm?gclid=Cj0KCQiAzfuNBhCGARIsAD1nu-_OiLOX7RHdhPW-MVUk5DEsKdjnor7d--2-qCNmRVYO9QCfLOWTZ2saAlijEALw_wcB>.

Petersen, Eskild et al. Emergence of new SARS-CoV-2 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. Elsevier, Amsterdã, Jan 2022. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221008882>>. Acessado em: 5 dez. 2021.

PLANTE, J.A.; LIU, Y.; LIU, J.; XIA, H.; JOHNSON, B.A.; LOKUGAMAGE, K.G.; ZHANG, X.; MURUATO, A.E.; ZOU, J.; FONTES-GARFIAS, C.R. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature; v 592, p: 116-121, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106671/>>.

Plants of the World Online. Colchicum autumnale. 2017. Disponível em:

<<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:533232-1>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

Prefeitura Municipal de Ubatuba .Testagem gratuita para Covid-19 é ampliada. Prefeitura Municipal de Ubatuba . São Paulo, 2020. Disponível em:

<https://www.ubatuba.sp.gov.br/sms/ampliacao-testagem-covid/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

PRUDENTE, A, L, A. PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO NOVO CORONAVÍRUS. Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte. Comitê Técnico Assistencial para enfrentamento à pandemia de COVID – 19, instituído por Portaria-SEI Nº 873, DE 07 de abril de 2020.

QIU X, NERGIZ AI, MARAOLO AE. Defining the role of asymptomatic SARS-CoV-2 transmission: a living systematic review. MedRxiv, 2020. Disponível em:

<<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.01.20135194v2>>.

QUEK, E. et al. Treatment of COVID-19: a review of current and prospective pharmacotherapies. British Journal of Hospital Medicine, v. 82, n. 3, p. 1-9, 2021. Disponível em:

<<https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0112>>. Acesso em novembro de 2021.

QUINTERO, E. D. Colchicine, uma velha perspectiva de reumatologia no COVID-19: uma revisão exploratória Colchicine, as perspectivas de um velho amigo para a reumatologia no COVID-19: uma revisão de escopo. La Sabana, Chia, Colômbia, 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012181232100033>>. Acesso em: 24/04/2021.

RAMBAUT, A.; LOMAN, N.; PYBUS, O.; BARCLAY, W.; BARRETT, J.; CARABELLI, A.; CONNOR, T.; PEACOCK, T.; ROBERTSON, D.L.; VOLZ, E.; et al. Preliminary genomic characterization of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. Virological 2020.

Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016. Disponível em:

<<https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>> Acessado em: 27 de setembro de 2021.

REBELO, W. CLOROQUINA: A colchicina reduz complicações em pacientes ambulatoriais COVID-2019. Centro de cardiologia. 2021. Disponível em: <<https://cardiologiahmt.com.br/colcorona-a-colchicina-reduz-complicacoes-em-pacientes-ambulatoriais-covid-19/>>. Acesso em 24/05/2021.

RISITANO, A, M; MASTELOS, D, C. HUBER-LANG, M; YANCOPOULOU, D; GARLANDA, C; CICERI, F; LAMBIS, J, D. Complement as a target in COVID-19? Nature Reviews. Immunology, v20, n 343, 2020

Rocha Lima. Testes para Coronavírus: Conheça as diferenças. Rocha Lima Prevenção e Diagnóstico. São Caetano do Sul, 2021. Disponível em: <<https://rochalima.com.br/blog/testes-coronavirus-covid-19-diferencas/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

SAFADI, M. P. A. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. J Pediatr (Rio J). 2020; 96: 265-8. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jped/a/R68f5rLHYzT7TcKHfYVFZGq/?lang=pt>>. Acesso em: 13 de Jun. de 2021

SALEMME, Vinicius Costa et al. Análise dos fármacos disponíveis para o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19. International Journal of Health Management Review, v. 7, n. 2, 2021. Disponível em: <<https://ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/259>>. Acessado em: 27 de setembro de 2021.

SCARSI, M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Annals of the rheumatic diseases, v. 79, n. 10, p. 1286-1289, 2020. Disponível em: <<https://ard.bmj.com/content/79/10/1286.abstract>>. Acesso em novembro de 2021.

SCHENONE, Aldo L.; MENON, Venu. Colchicine in pericardial disease: from the underlying biology and clinical benefits to the drug-drug interactions in cardiovascular medicine. Current cardiology reports, v. 20, n. 8, p. 1-10, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-018-1008-5>>. Acessado em: 5 de dezembro de 2021.

SHI, Y.; YU, X.; ZHAO, H.; WANG, H.; ZHAO, R.; SHENG, J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan. Crit. Care, v 24, n 10, 2020

Siddell, Stuart; Davison, Andrew. What's the point of virus taxonomy?. International Science Council. 2020. Disponível em: <<https://council.science/current/blog/whats-the-point-of-virus-taxonomy/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

Silva, Severino Jefferson Ribeiro da; Pena, Lindomar. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil. Elsevier, Amsterdã, Dez 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235277142100077X>>. Acessado em: 5 dez. 2021.

SOY, Mehmet et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, v. 39, p. 2085-2094, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260446/>>. Acessado em: 26 de setembro de 2021.

SPASEVSKA, I. Modeling the Colchicum autumnale Tubulin and a Comparison of Its Interaction with Colchicine to Human Tubulin. *Int. J. Mol. Sci*, v 18, n 1676, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578066/>>.

STRABELI, T, M, V; UIP, D, E. COVID-19 e o Coração. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200209>>. 2020>.

TARDIF, J.C et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v.9, n.8, p.924-932, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)>. Acessado em: novembro de 2021.

TERKELTAUB, Robert A. et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis & Rheumatism*, v. 63, n. 8, p. 2226-2237, 2011. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-21480191>> Acessado em: 5 de dezembro de 2021.

Uebbing, Emily et al. Pharmacists' response during a pandemic: A survey on readiness to test during COVID-19. *Biblioteca Virtual em Saúde*. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33132103>>. Acessado em: 13 dez. 2021.

WALLACE, S. L. Colchicine, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Science Direct; v 3, n 4, p: 369-381, 1974. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4598037/>>.

WALLS, A.C.; PARK, Y.J.; TORTORICI, M.A.; WALL, A.; MCGUIREYANG, B. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*, v 382, p: 727–733, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>>.

WATANABE, J.H. et al. Medication Use Patterns in Hospitalized Patients With COVID-19 in California During the Pandemic. *JAMA network open*, v. 4, n. 5, p. e2110775-e2110775, 2021. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2780277>>. Acesso em novembro de 2021.

WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*; v 58, n 1, 2020. Disponível: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>>.

World Health Organization. Nomear a doença coronavírus (COVID-19) e o vírus que a causa. 2020. Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)>. Acesso em: 26 jun. 2021.

WU, C.; LIU, Y.; YANG, Y.; ZHANG, P.; ZHONG, W.; WANG, Y.; WANG, O.; XU, Y.; LI, M.; LI, X. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin.*, v 10, p: 766–788, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292689/>>.

YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, GUO Y, ZHOU Q. Base estrutural para o reconhecimento de SARS-CoV-2 por ACE2 humano de comprimento completo. *Science*; v 6, n 6, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/>>.

YUKI, KOICHI; FUJIOGI, MIHO; KOUTSOGIANNAKI, SOPHIA. COVID-19 pathophysiology: A review. *Science Direct*, 2020. Disponível em: COVID-19 pathophysiology: A review – ScienceDirect. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152166162030262X?casa_token=xq8eh7ZhCDIAAAAA:USISg7mzQVED7UG0h3x0RTV8NJ9wHMHShD9OCL7BRGP9k1a5VDUpv9ZkX5AyiRa8kzPXmCUHWsw#>. Acesso : 24 de abr. de 2021.

ZAPATA, Lorenzo Villa et al. Evidence of clinically meaningful drug–drug interaction with concomitant use of Colchicine and Clarithromycin. *Drug safety*, v. 43, n. 7, p. 661-668, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-00930-7>>. Acessado em: 4 de dezembro de 2021.

ZARCHI-KARIMI, M. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal and Pediatric Pathology*; v 39, n. 3, 246–250, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; AL-KURAIHY, H.M. et al. Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: The salutary effects. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 67, p. 102008, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102008>>. Acessado em: novembro de 2021.

ZHUANG GH, SHEN MW, ZENG LX. Taxa potencial de falso-positivo entre os 'indivíduos infectados assintomáticos' em contatos próximos de pacientes COVID-19. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*; v 41, p : 485–8, 2020.

ZIMERMAN, R, A; SOUZA, B, C; COSTA, R, A, P. ALVES, F, E, C. Nota Técnica 001 De 24 De Fevereiro De 2021, As Evidências Científicas Acerca Do Atendimento Integral Das Pessoas Acometidas Com A Covid-19: O Estado Da Arte Atual, Com Ênfase No Tratamento Na Fase Inicial (Replicação Viral) Da Doença. 2021.