

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**AVANÇOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

HELOISA PICOLOTTO OLIVEIRA
STEPHANY PAOLA DE SOUZA

MARINGÁ – PR
2020

Heloisa Picolotto Oliveira
Stephany Paola de Souza

**AVANÇOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Heber Amilcar Martins.

MARINGÁ – PR
2020

FOLHA DE APROVAÇÃO
HELOISA PICOLOTTO OLIVEIRA
STEPHANY PAOLA DE SOUZA

**AVANÇOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Heber Amilcar Martins.

Aprovado em: 23 de outubro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Jeferson de Souza Sá - Unicesumar

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

AVANÇOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Heber Amilcar Martins;
Heloisa Picolotto Oliveira;
Stephany Paola de Souza.

RESUMO

No final de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu o surto de uma doença respiratória causada por um novo Coronavírus; SARS-CoV-2. Diante do impacto da doença, o desenvolvimento de uma terapia eficaz e segura contra a COVID-19 se torna incontestável. Vários medicamentos foram testados, incluindo Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir, Ivermectina, Cloroquina e/ou Hidroxicloroquina. A atual revisão sistemática seguiu como modelo metodológico- Cochrane Handbook. De um total de 312 artigos encontrados nas bases de dados *Pubmed* e *Medline*, foram selecionados 6 artigos. Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados em critérios rigorosos e sistemáticos. Apesar dos esforços aplicados em todo o mundo à procura de uma droga terapêutica contra o SARS-CoV-2, até o momento nenhum tratamento eficaz e seguro foi descoberto. Vale ressaltar que, embora o surgimento recente da doença, sua rápida disseminação, contágio e mortalidade a torna preocupante. Entretanto, é notável a carência de estudos clínicos randomizados em fases II/III com boa amostragem e resultados concretos. Portanto, é indubitável a necessidade de realização de um maior número de estudos confiáveis e seguros, em busca de um tratamento que modifique o atual cenário global.

Palavras-chave: Infecção por Coronavirus. Cloroquina. Hidroxicloroquina. Lopinavir. Ritonavir. Ivermectina.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF SARS-COV-2 INFECTION: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

In late 2019, the World Health Organization (WHO) recognized the outbreak of a respiratory disease caused by a new Coronavirus; SARS-CoV-2. Owing to the disease impact, the development of an effective and safe therapy against COVID-19 becomes indisputable. Several drugs have been tested, including Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir, Ivermectin, Chloroquine and/or Hydroxychloroquine. The current systematic review followed as a methodological model - Cochrane Handbook. Six articles were selected from a total of 312 articles found in the Pubmed and Medline databases. The inclusion and exclusion criteria were based on rigorous and systematic criteria. Despite the efforts worldwide to discover a therapeutic drug against SARS-CoV-2, to this point, no effective and safe treatment has yet been revealed. In addition, although the recent disease appearance, its rapid spread, contagion, and mortality, makes it a cause for concern. However, there is a notable lack of randomized

clinical trials in phases II/III with appropriate sampling and concrete results. Therefore, conducting a greater number of reliable and safe studies, in search of a treatment that changes the current global scenario is necessary.

Keywords: Coronavirus infection. Chloroquine. Hydroxychloroquine. Lopinavir. Ritonavir. Ivermectin.

1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu o surto de uma doença respiratória causada por um novo Coronavírus; SARS-CoV-2, com início na província de Wuhan, China, que se disseminou rapidamente para outros 230 países (CAO *et al.*, 2020). Atualmente, a doença denominada COVID-19 representa a pior pandemia em um século, com mais de 23.518.343 casos e 810.492 mortes. No Brasil foram notificados mais de 3.674.712 casos da doença com 116.692 mortes até o mês de agosto de 2020, acometendo especialmente idosos, imunossuprimidos e portadores de doenças crônicas ou comorbidades (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2020). Além de representar um problema para saúde pública global, é também um problema na economia global. Os gastos são elevados, estimando um valor de R\$ 2.818,00 por internações em leito simples e R\$ 3.308,00 em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Repercute o impacto econômico, mas também social, político, cultural e histórico (BRASIL, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, que apresenta período de incubação variável, entre 5-10 dias, levando em média uma semana para aparecimento dos primeiros sintomas. O quadro clínico inicialmente manifesta-se com febre (83%), tosse (82%), mialgia ou fadiga (38%) e dispneia (31%). Sua forma de transmissão ocorre por meio de contato direto com partículas respiratórias dissipadas pelo espirro, tosse e fala, ou de forma indireta pelo contato com superfícies infectadas seguido de toque em mucosa oral e/ou nasal (XAVIER *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 ganha acesso à célula hospedeira por via endossomal ou por fusão da membrana plasmática. Ambos ocorrem com ligação de uma de suas unidades, proteína *spike* (S-spike), ao domínio extracelular do receptor ACE2 (receptor da enzima conversora da angiotensina II) presente no coração, rim, intestino e pulmões (AGONDI *et al.*, 2020; MEHTA *et al.*, 2020). De acordo com LIMA *et al.* (2020), em adição ao método de ligação Spike-ACE2, supõe-se existir outro mecanismo de ligação; a ligação da glicoproteína E2 e a proteína S às porfirinas, aumentando assim o potencial de infectividade.

A entrada por fusão com a membrana plasmática tem menor probabilidade de desencadear imunidade antiviral das células hospedeiras e, portanto, é mais eficiente para a replicação viral (LIMA *et al.*, 2020). A entrada do vírus nas células também depende da ativação de uma serina protease, a TMPRSS2 (protease transmembrana, serina 2) e de outra protease denominada Furina (AGONDI *et al.*, 2020). Ambas as proteases são responsáveis pela clivagem e ativação da proteína *spike* em suas subunidades S1/S2. A subunidade S1 medeia a entrada do vírus pela ligação da proteína *spike* ao receptor ACE2 e a subunidade S2 é responsável pela fusão à célula hospedeira, ou seja, pela entrada viral (LIMA *et al.*, 2020).

A infecção viral pode desencadear quadros clínicos variáveis, sendo a maioria assintomáticos, acompanhado de sintomas respiratórios leves a moderados, entretanto, cerca de 11,7% acabam desenvolvendo a forma grave da doença, caracterizada como síndrome respiratória grave, necessitando de internação com medidas de suporte como ventilação mecânica. Destes, aproximadamente 15% evoluem para pneumonia grave e cerca de 5% necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido complicações do quadro clínico como choque séptico e falência de órgãos, apresentando taxa de mortalidade de 4,8% (CAO *et al.*, 2020). Atualmente, sintomas extrapulmonares vêm sendo descritos como um comprometimento neural evidenciados pela hiponosmia/anosmia e hipoagueusia/agueusia (HUNG *et al.*, 2020). Uma possível explicação para essa evolução clínica é a síndrome de liberação de citocinas ou "tempestade de citocinas" (*cytokine storm*), que levam ao rápido comprometimento de múltiplos órgãos, principalmente, pulmões, rins e coração, desencadeando alterações hematológicas e de coagulação (AGONDI *et al.*, 2020).

O diagnóstico é laboratorial, sendo o RT-PCR (reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa) considerado o padrão ouro. Este método detecta o genoma viral do SARS-CoV-2 presente em amostras de esfregaço nasofaríngeo, lavagem broncoalveolar e plasma sanguíneo. Testes imunológico/sorológico são capazes de detectar os anticorpos Imunoglobulina M viral (IgM) e Imunoglobulina G viral (IgG) (BRASIL, 2020). A tomografia computadorizada de alta resolução, mostra-se útil, especialmente nos casos mais graves, na avaliação da extensão da doença e em possíveis diagnósticos diferenciais, cujo achado mais característico é o de múltiplas opacidades em vidro fosco com acometimento bilateral e multilobar (ROSA *et al.*, 2020).

Diante do impacto da doença, o desenvolvimento de uma terapia eficaz e segura contra a COVID-19 têm reunido esforços da comunidade científica. Vários medicamentos foram testados, incluindo Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir, Ivermectina, Ribavirina, Cloroquina e/ou Hidroxicloroquina. Entretanto, não foi comprovada eficácia clínica em nenhuma opção

terapêutica para o novo Coronavírus, sendo as medidas de suporte a única forma de tratamento (TANG *et al.*, 2020).

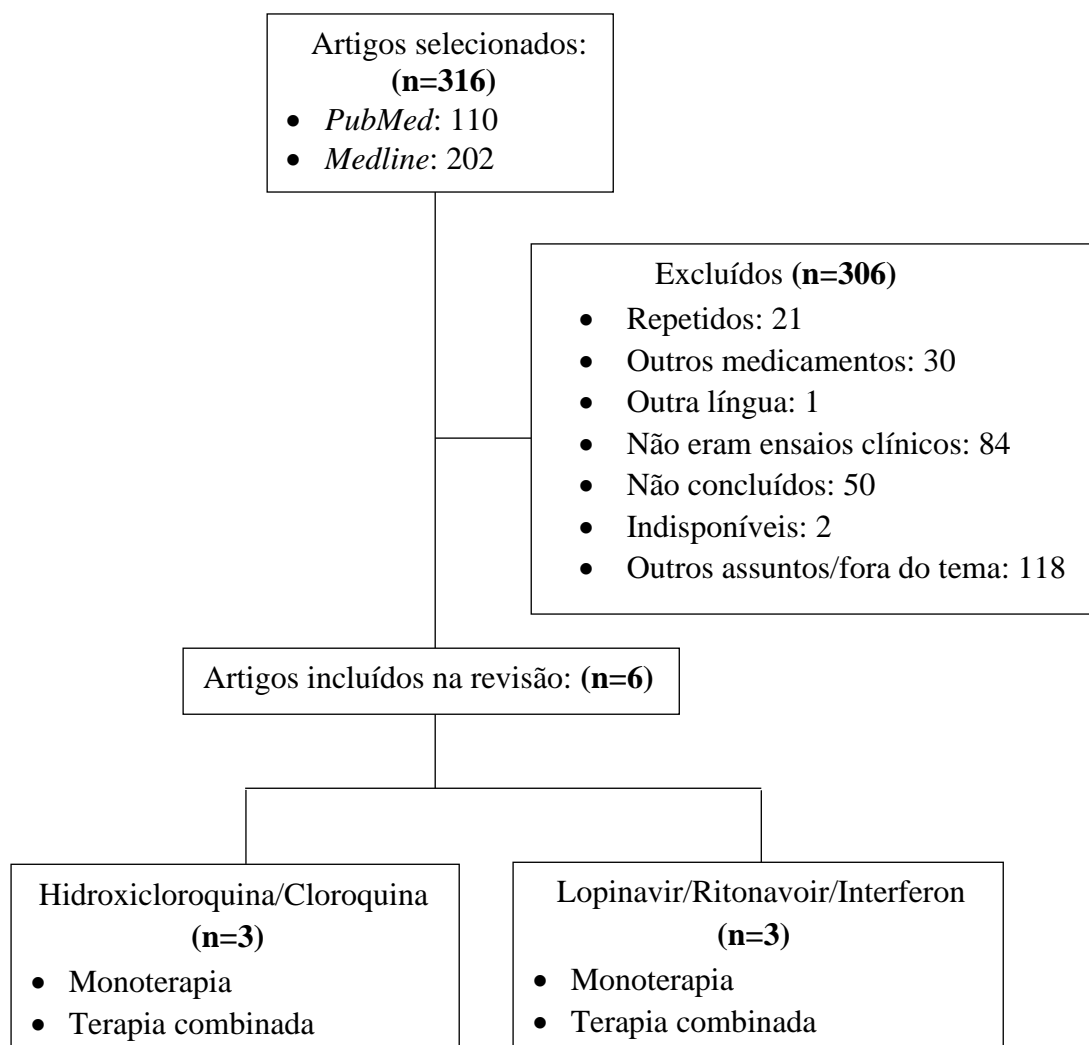
As terapias antivirais atuam no ciclo de vida do vírus, interferindo na adesão às células hospedeiras, bloqueando sua ligação lisossomo-endossomo na membrana celular e consequentemente, inibem a replicação viral. Como a apresentação do antígeno é alterada, as citocinas inflamatórias são menos liberadas, prevenindo o aparecimento da tempestade de citocinas, reduzindo assim, a gravidade da doença (DAS *et al.*, 2020). Considerando a necessidade de estabelecer a eficácia dos antirretrovirais em relação às outras opções terapêuticas para o COVID-19, o presente estudo objetiva realizar revisão sistemática sobre efetividade dos tratamentos existentes para doença.

2 METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa seguiu o modelo *Cochrane Handbook* para revisões sistemáticas como modelo metodológico (HIGGINS; GREEN, 2011). Os resultados foram apresentados de acordo com os principais itens para apresentar revisões sistemáticas (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2015).

Foram selecionados 6 artigos de um total de 312 artigos avaliados nas bases de dados *Pubmed* e *Medline* até o dia 16 de setembro de 2020 para elaborar uma revisão sistemática atualizada sobre a eficácia dos antirretrovirais em relação às outras opções terapêuticas para o tratamento do COVID-19. As palavras chaves utilizadas foram: *COVID-19; coronavirus; SARS-COV-2; severe acute respiratory syndrome coronavirus; randomized clinic study; randomized clinical trials; chloroquine; hydroxychloroquine; lopinavir; ritonavir; ivermectin*. Utilizados somente termos em inglês.

A qualidade metodológica dos artigos científicos para a extração dos dados foi avaliada por meio da qualificação de *Heyland* (EQM) (HEYLAND *et al.*, 2014), considerando o EQ 8 de alta qualidade. Além disso, as características dos artigos científicos enquadrados na pesquisa foram extraídas por dois revisores independentes utilizando formulário padronizado, que inclui as informações sobre autoria; ano de publicação; desenho do estudo (cruzado ou paralelo); tempo de duração do tratamento; esquema terapêutico (monoterapia ou terapia combinada); agentes terapêuticos; estudo duplo-cego, simples-cego ou aberto; tamanho da amostra; órgão de fomento e local do estudo.



Fluxograma 1. Seleção dos artigos nas bases de dados.

A segunda etapa das análises dos artigos foi realizada a partir dos resultados, desfechos e das conclusões dos trabalhos, abrangendo: Tempo para negativar RT-PCR; Tempo de alívio dos sintomas clínicos/Tempo para respostas clínicas; Tempo de internação hospitalar; Tempo de internação na UTI; Duração da ventilação mecânica; Mortalidade/Letalidade; Recuperação da função pulmonar.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 316 artigos nas bases de dados *PubMed* e *Medline* até setembro de 2020. Deste universo amostral, foram excluídos 306 artigos, sendo 21 duplicatas e 285 que não se enquadravam no delineamento da pesquisa pelos seguintes fatores: 30 abordavam

outros medicamentos ou outras opções terapêuticas; 84 não eram ensaios clínicos randomizados; 50 estavam com a pesquisa em andamento; 118 abordavam outros assuntos; 2 estavam indisponíveis; 1 estava em outro idioma.

Ao final, 6 artigos foram incorporados na revisão sistemática. Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados controlados em fase II ou III com pacientes portadores ou com exposição de alto risco à SARS-CoV-2. Os critérios de exclusão incluem SARS de outras etiologias; pacientes que receberam terapias prévias; revisões, revisões sistemáticas e metanálises; grávidas; menores de 18 anos.

Os artigos incluídos na pesquisa comparam altas/baixas doses de terapia isolada, terapia isolada e terapia combinada. Estes estudos envolvem o emprego de Cloroquina; Hidroxicloroquina; Lopinavir e Ritonavir para testar sua eficácia no tratamento para SARS-CoV-2.

No total de 6 artigos, todos eram paralelos; 3 abertos e 3 duplos-cegos. O tempo de acompanhamento do estudo variou de 10 a 21 dias. O tamanho da amostra no início da randomização variou de 81 a 821 pacientes. As amostras dispunham de 3 estudos multicêntricos sendo realizados na China e nos Estados Unidos e 3 estudos unicêntricos realizados no Irã, China e Brasil. Os órgãos patrocinadores variaram de acordo com cada estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos artigos científicos incluídos na pesquisa.

Autor, Ano	Desenho do Estudo	Duração do Tratamento	Esquema Terapêutico	Agentes Terapêuticos	Randomização	Tamanho da Amostra		Órgão de Fomento	Local do Estudo	Desfecho
						Inicial	Final			
Borba et al., 2020	Paralelo	10 dias	Monoterapia: Cloroquina altas doses ou Cloroquina baixas doses (controle)	Cloroquina: Altas doses: 600 mg/dia/10 dias; Baixas doses: 900 mg/dia/dia 0; 450 mg/dia/dia 1-4; Placebo dia 5-9.	Duplo-cego	81	70	Governo do Estado do Amazonas, Farmanguinhos (Fiocruz), Superintendência da Zona Franca de Manaus, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas, Senado Federal (Brasil)	Unicêntrico: Hospital e Pronto- Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, Amazonas (Brasil)	Letalidade Aumento do intervalo Q-T (intercorrência)

<p>Boulware et al., 2020</p>	<p>Paralelo</p>	<p>14 dias</p>	<p>Monoterapia: Hidroxicloquina ou Placebo (controle)</p>	<p>Hidroxiclороquina: Dose de ataque: 800 mg seguida de 600 mg após 6-8 horas; Dose Manutenção: 600 mg/dia/4 dias.</p>	<p>Duplo-cego</p>	<p>821</p>	<p>697</p>	<p>David Baszucki and Jan Ellison Baszucki; Alliance of Minnesota Chinese Organizations; Minnesota Chinese Chamber of Commerce; University of Minnesota; Doris Duke Charitable Foundation; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Mental Health; Fogarty International</p>	<p>Multicêntrico: Minnesota (EUA); Alberta, Manitoba e Quebec (Canadá)</p>	<p>Tempo para resposta clínica Incidência de novas doenças compatíveis com Covid-19 Mortalidade</p>
--------------------------------------	-----------------	----------------	--	--	-------------------	------------	------------	---	--	---

Center; Fonds de
Recherche du
Québec–Santé;
University of
Manitoba;
Clinical Practice
Assessment Unit
of the McGill
University
Health Centre
and the McGill
Interdisciplinary
Initiative in
Infection and
Immunity
Emergency
Covid-19
Research
Funding
Program;
Manitoba
Medical Service
Foundation and
Research
Manitoba;
Northern Alberta

							<p>Clinical Trials and Research Centre Covid-19 Clinical Research Grant; Purolator Canada; National Institutes of Health National Center for Advancing Translational Sciences.</p>	
Cao et al., 2020	Paralelo	14 dias	<p>Combinado: Lopinavir-Ritonavir + Protocolo padrão COVID-19 Ou</p>	<p>Lopinavir-Ritonavir 800/200 mg/dia/14 dias.</p>	Aberto	199	<p>194</p> <p>Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development; Chinese Academy of Medical Sciences</p> <p>Unicêntrico: Jin Yin-Tan Hospital, Hubei (China)</p>	<p>Mortalidade</p> <p>Melhora clínica</p> <p>Duração na ventilação mecânica</p>

<p>Protocolo padrão COVID-19 (controle)</p>							<p>(CAMS) Emergency Project of Covid- 19; National Science Grant for Distinguished Young Scholars; National Institute for Health Research Senior Research Fellowship; Wellcome Trust; Bill and Melinda Gates Foundation; United Kingdom Department of Health and Social Care</p>			<p>Tempo na UTI</p>	<p>Eventos adversos</p>
<p>Hung et al., 2020</p>	<p>Paralelo</p>	<p>14 dias</p>	<p>Combinado: Lopinavir- Ritonavir 800/200 mg/dia; Lopinavir-</p>	<p>Aberto</p>	<p>127</p>	<p>126</p>	<p>Consultancy Service for Enhancing Laboratory</p>	<p>Multicêntrico:</p>	<p>RT-PCR negativo</p>		

Ritonavir + Ribavirina + Interferon β -1b	Ribavirina 800 mg/dia;	Surveillance of Emerging Infectious Diseases and Research	Hong Kong	Secundários: tempo para resolução dos sintomas,
Ou	Interferon β -1b 24.000.000 UI/dia/dias	Capability on Antimicrobial Resistance for Department of		pontuação diária NEWS2 e avaliação sequencial de
Lopinavir- Ritonavir (controle)	alternados se iniciou 1-2 dias dos sintomas; 16.000.000 UI/dia/dias	Health of Hong Kong; Research Grants Council, Hong Kong; Sanming Project of Medicine in		falência orgânica (SOFA); tempo de
	alternados se iniciou 3-4 dias dos sintomas; 8.000.000 UI/dia/dias	Shenzhen, China; Health and Medical Research Fund, Hong Kong;		internação; e mortalidade em 30 dias
	alternados se iniciou 5-6 dias dos sintomas. Após 7 dias sintomas o	Health Commission of Guangdong Province, China;		
	Interferon β -1b não foi	Shaw Foundation		

administrado						Hong Kong, Respiratory Viral Research Foundation Limited, Chow Sin Lan Charity Fund Limited, Chan Yin Chuen Memorial Charitable Foundation, Hong Kong Hainan Commercial Association South China Microbiology Research Fund, Jessie & George Ho Charitable Foundation				
Monfared et al., 2020	Paralelo	14 dias	Monoterapia: Interferon β-1a +	Interferon β-1a: 12.000.000 UI/3x semana/2 semanas	Duplo-cego	139	81	Sem financiamento	Unicêntrico: Hospital	Tempo para atingir resposta clínica

<p>Protocolo padrão COVID-19</p> <p>ou</p> <p>Protocolo padrão COVID-19 (controle)</p>					<p>Imam Khomeini, Teerã (Iran)</p> <p>Duração da internação hospitalar</p> <p>Duração da internação em UTI</p> <p>Mortalidade</p> <p>Efeitos adversos e complicações durante a hospitalização</p>			
<p>Tang et al., 2020</p>	<p>Paralelo</p>	<p>14 dias: leve a moderado</p> <p>21 dias:</p>	<p>Monoterapia: Hidroxicloroquina + Protocolo</p>	<p>Hidroxicloroquina: Dose de ataque: 1.200 mg/dia/3</p>	<p>Aberto</p> <p>150</p>	<p>144</p>	<p>Emergent Projects of National Science and Technology, National Natural</p> <p>Multicêntrico: Hubei, Henan e Anhui</p>	<p>RT-PCR negativo (após 28 dias)</p>

grave	padrão COVID-19	dias; Dose manutenção: 800 mg/dia até término tratamento	Science Foundation of China, National Key Research and Development Program of China, Shanghai Municipal Key Clinical Specialty, National Innovative Research Team of High-level Local Universities in Shanghai, Shanghai Key Discipline for Respiratory Diseases, National Major Scientific and Technological Special Project	(China)	Alívio dos sintomas clínicos (após 28 dias)
Protocolo padrão COVID-19 (controle)	ou				

	for Significant New Drugs Development, Key Projects in the National Science and Technology Pillar Program during the Thirteenth Five- year Plan Period
--	--

OBS: Minha opinião sobre essa tabela 1: bem complicada visualmente de entender, e tabela a gente deve bater o olho e identificar o que quer ser dito. Minha opinião sobre: “refaçam” a tabela com linhas horizontais, e dps utilizem o “merge cells” do word e deixem só as linhas horizontais mais significantes pra tabela não ficar carregada. Entenderam? Qlqr coisa façam, e se quiserem podem me mandar q eu dou uma olhada pra vcs.

Os artigos foram avaliados de acordo com a classificação de *Heyland* (HEYLAND *et al.*, 2014), todos obtendo pontuação ≥ 8 (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios metodológicos da avaliação de qualidade (EQM)

Critérios	Pontuação		
	0	1	2
Randomização	Não aplicável	Não descreve claramente	Randomização oculta
Análise	Outras	Não aplicável	Intenção para tratar
Blindagem	Aberto	Simples-cego	Duplo-cego
Seleção Participante	Pacientes selecionados ou incapazes de dizer	Pacientes elegíveis consecutivos	Não aplicável
Comparabilidade de grupos na linha de base	Não ou Não descreve claramente	Sim	Não aplicável
Extensão do acompanhamento	< 100%	100%	Não aplicável
Protocolo de tratamento	Não descreve claramente	Bem descrito e com reprodutibilidade	Não Aplicável
Co-intervenções	Não descrito	Não descreve claramente	Descreve claramente
Resultados	Não descrito	Parcialmente descrito	Descrito objetivamente

Fonte: HEYLAND *et al.*, 2014.

3.1 Hidroxicloroquina/Cloroquina

A inexistência de uma terapia específica para o SARS-COV-2 apontou a Hidroxicloroquina e Cloroquina como drogas promissoras *in vitro* devido seus efeitos antivirais quando aplicadas em altas concentrações. Borba *et al.*, (2020) avaliaram em seu ensaio clínico o uso de Cloroquina em altas doses comparadas com baixas doses, como terapia para COVID-19 em pacientes com Síndrome Respiratória Grave. Os estudos de Tang *et al.*, (2020) e Boulware *et al.*, (2020), comparam em seus ensaios clínicos o uso de

Hidroxicloroquina isolada com o tratamento padrão para COVID-19 e com o uso de placebo, respectivamente para profilaxia pós exposição. Os critérios usados para avaliação foram: Tempo para negativar RT-PCR; Tempo de alívio dos sintomas clínicos/Tempo para respostas clínicas; Mortalidade/Letalidade; Efeitos adversos/Complicações.

No estudo duplo-cego paralelo de Borba (2020), 81 pacientes foram randomizados inicialmente sendo que 40 pacientes foram selecionados para receber baixa dosagem de Cloroquina (450 mg CQ) e 41 pacientes foram selecionados no grupo de alta dosagem (600 mg CQ). O esquema terapêutico de baixa dose (900 mg/dia/dia 0; 450 mg/dia/dia 1-4; Placebo dia 5-9); e de alta dose 600 mg/dia/10 dias; associado com Ceftriaxona (1 g duas vezes ao dia por 7 dias); e Azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 5 dias). Nos casos de suspeita de Influenza foi associado a Oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia por 5 dias).

O seguimento durou 10 dias, a letalidade foi maior no grupo de alta dosagem (39%) em comparação com o grupo de baixa dosagem (15%). Os efeitos colaterais/complicações cardíacas com aumento do intervalo de QTc foram consideravelmente maiores no grupo de alta dosagem (18,9%) em comparação com o grupo de baixas doses (11,1%), sendo que 2 pacientes do grupo de alta dosagem (2,7%) apresentaram taquicardia ventricular antes da morte.

Dessa forma, o estudo de Borba (2020), concluiu que altas doses de Cloroquina não devem ser recomendadas para o tratamento de SARS-Cov-2 em pacientes com Insuficiência Respiratória Grave, pois nenhum benefício foi observado em relação à letalidade e foram observados efeitos adversos cardiovasculares graves, considerando esta uma opção terapêutica não segura para continuação do estudo, pois os riscos ultrapassam os benefícios.

No estudo paralelo aberto de Tang *et al.* (2020), foram randomizados inicialmente 150 pacientes onde 75 foram selecionados para receber o tratamento com Hidroxicloroquina, enquanto 75 foram selecionados para receber Hidroxicloroquina associado com o protocolo padrão para COVID-19. O esquema terapêutico apresenta dose de ataque de 1.200 mg/dia/3 dias; seguido pela dose de manutenção de 800 mg/dia até término do tratamento. O seguimento foi de 14 dias para os casos leves a moderados da doença e nos casos graves de 21 dias.

O tempo médio para alívio dos sintomas/tempo de resposta clínica foram semelhantes nos dois grupos, assim como o tempo de conversão negativa RT-PCR em 28 dias. Os efeitos adversos foram maiores no grupo com tratamento com Hidroxicloroquina (21%) em comparação com o grupo padrão (9%), sendo relatados efeitos colaterais respiratórios graves apenas no grupo do tratamento padrão associado com Hidroxicloroquina. Assim, o estudo de

Tang (2020) não fornece benefícios para o uso de Hidroxicloroquina no tratamento da doença leve a moderada, além de aumentar os riscos para eventos adversos.

No estudo paralelo duplo-cego de Boulware *et al.*, (2020) foram randomizados inicialmente 697 pacientes, dos quais 315 foram selecionados para receber Hidroxicloroquina e 382 para receberem placebo. O esquema terapêutico apresenta dose de ataque de 800 mg seguido de 600 mg após 6-8 horas; seguido pela dose de manutenção de 600 mg/dia/4 dias. O seguimento durou 14 dias, a incidência de novas doenças compatíveis com COVID-19 não diferiu significativamente entre aqueles que receberam Hidroxicloroquina e aqueles que receberam placebo. Não houve diferença significativa na eficácia de acordo com o tempo de início da profilaxia pós exposição ou em qualquer um dos subgrupos pré especificados. Em suma, o estudo de Boulware *et al.*, (2020) demonstrou que altas doses de Hidroxicloroquina não preveniram doenças compatíveis com COVID-19 quando iniciadas dentro de 4 dias após exposição de alto ou moderado risco.

3.2 Lopinavir/Ritonavir/Interferon

A combinação Lopinavir-Ritonavir associado com Interferon β -1b demonstrou efetividade contra MERS-Cov, durante a síndrome respiratória do Oriente Médio. Seu uso foi associado à redução da carga viral e melhora dos sintomas pulmonares, além da redução da mortalidade. Sua efetividade contra SARS-CoV está sendo avaliada em pesquisas *in vitro* apresentando resultados modestos.

Os estudos de Hung *et al.*, (2020) e Cao *et al.*, (2020), apresentaram ensaios clínicos comparando o uso isolado de Lopinavir-Ritonavir, em relação ao uso combinado de Lopinavir-Ritonavir associado a Ribavirina e Interferon β -1b e o uso de placebo, respectivamente. O estudo de Monfared *et al.*, (2020) avaliou em seu ensaio clínico o uso isolado de Interferon β -1a comparando com o protocolo de tratamento padrão para COVID-19. Os critérios de avaliação foram: Tempo para negativar RT-PCR; Tempo de alívio dos sintomas clínicos/Tempo para respostas clínicas; Tempo de internação hospitalar; Tempo de internação na UTI; Duração da ventilação mecânica; Mortalidade/Letalidade; Efeitos adversos/Complicações.

No estudo paralelo aberto de Hung *et al.* (2020), foram randomizados inicialmente 127 pacientes, onde 86 foram selecionados para receber a terapia tripla com Lopinavir-Ritonavir, Ribavirina e Interferon β -1b e 41 para receber isoladamente Lopinavir-Ritonavir. O esquema terapêutico e as dosagem eram de Lopinavir-Ritonavir 800/200 mg/dia; Ribavirina 800

mg/dia; Interferon β -1b 24.000.000 UI/dia/dias alternados, iniciou-se 1-2 dias após os sintomas; 16.000.000 UI/dia/dias alternados, iniciou-se 3-4 dias após os sintomas; 8.000.000 UI/dia/dias alternados, iniciou-se 5-6 dias após os sintomas. Após 7 dias com sintomas, o Interferon β -1b não foi administrado.

O seguimento foi de 14 dias, o grupo com tratamento combinado triplo apresentou resposta clínica melhor e menor tempo para melhora dos sintomas, refletindo em menor tempo de internação hospitalar, em comparação com o grupo de terapia isolada. Além disso, menor tempo para negativar RT-PCR e menor carga viral foram encontrados no grupo de terapia combinada. Os eventos colaterais foram proporcionalmente iguais nos dois grupos avaliados.

Portanto, o estudo de Hung *et al.* (2020), mostrou que a combinação Lopinavir-Ritonavir associada com Ribavirina e Interferon β -1b foi segura e superior ao uso isolado de Lopinavir-Ritonavir, para o tratamento do SARS-CoV-2 leve a moderado, mostrando benefício em todos os critérios avaliados: alívio dos sintomas clínicos/tempo para respostas clínicas; tempo de internação hospitalar; tempo para negativar RT-PCR; melhor carga viral.

No estudo paralelo aberto de Cao *et al.* (2020), foram randomizados inicialmente 194 pacientes, onde 94 foram selecionados para receber Lopinavir-Ritonavir mais tratamento padrão e 100 para receber tratamento padrão isoladamente. O esquema terapêutico e as dosagens de Lopinavir-Ritonavir (400 mg e 100 mg, via oral) duas vezes ao dia, mais o tratamento padrão, ou apenas o tratamento padrão, por 14 dias. O tratamento padrão compreendeu, conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

O seguimento foi de 14 dias. Em uma análise com intenção de tratar modificada, Lopinavir-Ritonavir levou um tempo médio de melhora clínica menor do que 1 dia em relação ao observado com o tratamento padrão. O tempo de estadia na UTI (unidade de terapia intensiva) foi mais curto no grupo Lopinavir-Ritonavir. Contudo, não se associou melhora clínica, redução da mortalidade, redução de carga viral, diminuição da detectabilidade do RNA viral em comparação ao tratamento padrão sozinho. Os eventos adversos gastrointestinais incluindo anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia foram mais comuns no grupo Lopinavir-Ritonavir, mas os eventos adversos graves foram mais comuns no grupo com tratamento padrão. Assim, o estudo de Cao (2020) conclui que ainda não há evidências de um efetivo antiviral significativo da associação Lopinavir-Ritonavir adicionado ao tratamento padrão.

No estudo paralelo duplo cego de Monfared *et al.* (2020), foram randomizados 81 pacientes, dos quais 42 receberam apenas IFN β -1a e 39 no grupo de controle. O esquema terapêutico e as dosagens foram de 44 μ g/ml (12 milhões de UI/ml) de interferon β -1a, via subcutânea, três vezes por semana durante duas semanas consecutivas. Já o grupo controle recebeu o protocolo padrão do hospital: Hidroxicloroquina 400 mg duas vezes ao dia, no primeiro dia e, em seguida, 200 mg mais Lopinavir-Ritonavir 400 e 100 mg, respectivamente, ou Atazanavir-Ritonavir 300 e 100 mg, respectivamente, diariamente por 7–10 dias.

O seguimento foi de 2 semanas e os pacientes monitorados por 4 semanas. De acordo com o estudo, o tempo para atingir a resposta clínica não mudou após a adição de IFN aos medicamentos de protocolo nacional. Alguns parâmetros secundários, como tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI e duração da ventilação mecânica, não foram estatisticamente diferentes. Complicações durante o curso de hospitalização, incidência de falência de órgãos e efeitos adversos não foram diferentes entre os grupos, no entanto, a administração precoce de IFN β -1a, mesmo em pacientes gravemente enfermos, ventilados mecanicamente, levou à maior taxa de sobrevivência.

Portanto, segundo Monfared *et al.* (2020), embora o IFN não tenha alterado o tempo para atingir resposta clínica quando adicionado ao protocolo nacional, este aumentou significativamente a taxa de alta no dia 14 e diminuiu a mortalidade em 28 dias. A taxa de sobrevivência melhorada foi significativa quando os pacientes receberam IFN β -1a na fase inicial da doença.

4 CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados do presente estudo verificou-se que, dentre os possíveis tratamentos para o SARS-CoV-2, não há benefícios para o uso de Hidroxicloroquina no tratamento da doença leve a moderada e nem como profilaxia para/do SARS-CoV-2. E, observou-se melhores desfechos na combinação Lopinavir-Ritonavir associada com Ribavirina, Interferon β -1b e Interferon β -1a em comparação ao uso isolado de Lopinavir-Ritonavir. Quanto ao uso isolado de Interferon β -1a, não apresentou melhoras na resposta clínica, porém resultou em uma maior taxa de sobrevivência.

Por vezes, o uso da Hidroxicloroquina/Cloroquina quando comparados ao placebo e ao tratamento padrão não apresentou benefícios quanto ao seu uso, pelo contrário, apresentou

maiores efeitos adversos. Assim como, o uso destes medicamentos não interferiu significativamente na eficácia da profilaxia pós exposição. Em relação ao uso dos antirretrovirais, a combinação Lopinavir-Ritonavir associada com Ribavirina e Interferon β -1b e Interferon β -1a foi segura e superior ao uso isolado de Lopinavir-Ritonavir para o tratamento do SARS-CoV-2 leve a moderado, mostrando benefício em vários dos critérios avaliados. A administração precoce de IFN β -1a não foi associada com melhora clínica, no entanto, reduziu as taxas de mortalidade e, conseqüentemente, aumentou as taxas de altas.

Apesar dos esforços aplicados em todo o mundo à procura de uma droga terapêutica contra o SARS-CoV-2, até o momento nenhum tratamento eficaz e seguro foi descoberto. Vale ressaltar que, apesar do recente surgimento da doença, sua rápida disseminação, contágio e mortalidade a torna preocupante. Entretanto, é notável a carência de estudos clínicos randomizados em fases II/III com boa amostragem e com resultados concretos. Portanto, é indubitável a necessidade de realização de um número maior de estudos confiáveis e seguros, em busca de um tratamento que modifique o cenário global atual.

5 REFERÊNCIAS

AGONDI RC, Aun MV, Giavina-Bianchi P. COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina. **Arq Asma Alerg Imunol.** 2020;4(1):138-140.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Prefeitura do Município de Maringá. Secretaria Municipal de Saúde, 28 de agosto de 2020. Disponível em: <http://www2.maringa.pr.gov.br/sistema/arquivos/fbc8c01ff258.pdf>

BORBA, M. G. S.; VAL, F. F. A.; SAMPAIO, V. S.; ALEXANDRE, M. A. A. *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Netw Open**, 3, n. 4, p. e208857, Apr 24 2020.

BOULWARE, David R. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19. Versão 2. Maio/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados do setor. Brasília, 2020. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/coronavirus-covid-19/coronavirus-todas-as-noticias/5628-boletim-covid-19-ans-divulga-novos-dados-do-monitoramento-do-setor>

CAO, Bin et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.

CAO, Y.; WEI, J.; ZOU, L.; JIANG, T. *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. **J Allergy Clin Immunol**, 146, n. 1, p. 137-146.e133, Jul 2020.

DAS, S.; BHOWMICK, S.; TIWARI, S.; SEN, S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). **Clin Drug Investig**, 40, n. 7, p. 591-601, Jul 2020.

DAVOUDI-MONFARED, Effat et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, 2020.

HUNG, I. F.; LUNG, K. C.; TSO, E. Y.; LIU, R. *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, 395, n. 10238, p. 1695-1704, May 30 2020.

LIMA, Luana Nepomuceno Gondim Costa; DE SOUSA, Maisa Silva; LIMA, Karla Valéria Batista. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

MEHTA, N; KALRA, A; NOWACKY, AS. *et al.* Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**. Published online May 05, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1855

ROSA, Marcela Emer Egypto et al. Achados da COVID-19 identificados na tomografia computadorizada de tórax: ensaio pictórico. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 18, eRW5741,2020. Available from https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082020000100404&script=sci_arttext&tlng=pt access on 26 Aug. 2020. Epub June 22, 2020. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020rw5741.

SINHA, NEERAJ; BALAYLA, GALIT. Bateria sequencial de testes para COVID-19 para maximizar o valor preditivo negativo antes de operações. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 47, e20202634, 2020. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912020000100310

TANG, W.; CAO, Z.; HAN, M.; WANG, Z. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **Bmj**, 369, p. m1849, May 14 2020.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L.; CONCEIÇÃO, J. F. F. *et al.* COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 56, 2020-07-01 2020.