

Tratamento da Covid-19: uma revisão integrativa da literatura

Treatment of Covid-19: an integrative literature review

Gabriela de Souza Nascimento¹

Gabrielle Vieira Porto²

Jéssica Alves Rodrigues³

Caroline Lemos Luzio⁴

Débora Cristina Aleixo Lara⁵

Lucivania Martins da Silva⁶

Thais Gontijo Ribeiro⁷

¹Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-7601>

²Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3395-9376>

³Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2995>

⁴Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-8343>

⁵Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9194-1505>

⁶Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-640X>

⁷Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5246-9298>

Recebido em: 28/08/2020

Aceito em: 23/09/2020

Disponível em: 08/12/2020

Autor correspondente:

Thais Gontijo Ribeiro

thaisgontijo@gmail.com

RESUMO

O novo coronavírus pertence à família Coronaviridae, que é composta por sete vírus que causam infecções respiratórias e recebem esse nome devido à microscopia ser semelhante a uma coroa. Foi denominado de SARS-CoV-2 (síndrome da insuficiência respiratória aguda grave 2) e é responsável por causar a pandemia de Covid-19. Até o momento, não foi verificado tratamento específico e comprovado para o novo coronavírus. No entanto, uma série de estudos têm sido realizados a fim de avaliar a segurança e a eficácia de vacinas, tratamento com plasma convalescente e medicamentos como cloroquina e remdesivir. Considerando os possíveis tratamentos anteriormente citados, o estudo tem como objetivo avaliar seus resultados referentes à Covid-19 por meio de uma revisão integrativa. A pandemia de Covid-19 tem movimentado a busca por tratamentos e vacinas que possam tratar e prevenir a contaminação com o vírus. Vários estudos já foram realizados e muitos estão em andamento para que os melhores tratamentos sejam desenvolvidos e possam servir com segurança à população. Alguns tratamentos,

como vacina, hidroxicloroquina ou cloroquina, assim como tratamento com plasma, têm ganhado destaque no meio científico.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus. Coronavírus. Terapêutica. Vacina.

ABSTRACT

The novel coronavirus belongs to the family Coronaviridae, which has seven virus that cause respiratory infections; It received this name because its microscopy is similar to a crown. The disease caused by the new virus is called SARS-CoV-2 (severe acute respiratory failure syndrome 2) and it is responsible for causing a Covid-19 pandemic. There is no specific treatment proven to the human infection to coronavirus, Covid-19, yet. However, vary studies have been carried to evaluate safety and efficacy of vaccines and treatment with convalescent plasma and drugs such as chloroquine and remdesivir. Regarding the potential treatments mentioned previously, this study aims to evaluate its results regarding

Covid-19 through an integrative review. The Covid-19 pandemic has moved the search for treatments and vaccines that can treat and prevent contamination with the virus. Several studies have already been carried out and many are underway so that the best treatment are developed and can safely serve the population. Some treatments such as vaccine, hydroxychloroquine or chloroquine as well as plasma have gained emphasis in the scientific community.

Keywords: Coronavirus Infections. Coronavirus. Therapeutics. Vaccine.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus pertence à família Coronaviridae, que é composta por sete vírus que causam infecções respiratórias e recebem esse nome devido à microscopia ser semelhante a uma coroa. Ele é um vírus zoonótico, composto por RNA de fita simples, e foi primeiro identificado na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019. Foi denominado de SARS-CoV-2 (síndrome da insuficiência respiratória aguda grave 2) e é responsável por causar a pandemia de Covid-19.^{1,2}

O quadro clínico da Covid-19 é muito amplo, podendo variar de sintomas leves ou ausentes até uma pneumonia grave. Os sintomas iniciais se assemelham a uma síndrome gripal, e o período médio de incubação é de cinco a seis dias. Os principais sintomas apresentados são: febre, tosse, dispneia, mialgia, dor de garganta e cefaleia, podendo apresentar sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal em casos mais graves. Diarreia, náuseas, vômitos e rinorreia são sintomas menos comuns que também podem estar presentes.^{2,3}

Diferente das cepas anteriores, a transmissão do novo coronavírus pode ocorrer mesmo sem o aparecimento de sinais e sintomas. Ainda não há informação suficiente que defina quantos dias após infectada a pessoa passa a transmitir o vírus, mas sabe-se que sua transmissibilidade é rápida.⁴

O número de casos confirmados de Covid-19 no mundo, em 23 de maio de 2020, já chegou a 5.328.703, com 340.430 óbitos associados à pandemia, ao passo que o número de pessoas

recuperadas chega a 2.175.314, e pessoas em que o vírus ainda está ativo são 2.812.959. O maior número de casos e óbitos concentra-se nos Estados Unidos (1.645.646, com 97.663 mortes), seguido da Rússia em número de casos (335.882) e da Inglaterra em número de óbitos (36.393). O Brasil ocupa a terceira posição mundial em casos e a sexta em óbitos.⁵

No Brasil, até o momento (23 de maio), foram confirmados 347.398 casos de Covid 19, apresentando uma incidência de 165,3%. O maior número de casos concentra-se na região Sudeste (131.347), seguida da região Nordeste (119.801), Norte (69.370), Sul (16.042) e, por último, a região Centro-Oeste (10.838). Já o número de óbitos confirmados, na mesma data, ultrapassou 22.000, com letalidade de 6,3% e mortalidade de 10,5%, sendo que a incidência e a mortalidade por 100.000 habitantes foi maior na região Norte.^{5,6}

Esses dados reforçam a seriedade e a gravidade da Covid-19 no Brasil e no mundo, sendo necessários esforços para a descoberta de um tratamento eficaz para controle da doença.

Até o momento da pesquisa, 23 de maio de 2020, não foi verificado tratamento específico e comprovado para a infecção do novo coronavírus. No entanto, uma série de estudos têm sido realizados para avaliar a segurança e a eficácia de vacinas, tratamento com plasma convalescente e medicamentos como cloroquina e remdesivir.⁷⁻²⁵

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina usada clinicamente desde 1944. É a primeira escolha terapêutica no Brasil para o tratamento de pacientes com malária, mas apresenta diversos efeitos colaterais graves quando usada de forma incorreta.¹² O fármaco contém propriedades bioquímicas que podem ser aplicadas contra várias infecções virais, incluindo o HIV.²⁶ Tal medicamento apresentou resultados promissores contra o novo coronavírus em um estudo in vitro com células Vero E6 realizado na China⁷ e, a partir disso, estudos têm sido realizados para verificar sua eficácia e segurança em humanos infectados pela Covid-19.^{9,15,16,23-25}

O remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo que inibe polimerases de RNA viral. O medicamento já foi testado anteriormente contra

o SARS-CoV e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Dessa forma, o fármaco tem sido testado considerando sua ação como possível tratamento para a Covid-19.²⁷

O lopinavir e o ritonavir são fármacos antirretrovirais utilizados principalmente contra a imunodeficiência humana (HIV) tipo 1. O ritonavir é combinado com o lopinavir para aumentar a meia-vida plasmática. O lopinavir apresentou atividade contra o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-Cov) e, diante disso, estão sendo realizadas pesquisas para testar sua atividade contra o novo coronavírus.⁸

O plasma convalescente é um possível tratamento, já sendo utilizado contra o H1N1 e o Ebola.¹¹ Também foi testada em 2003 contra a síndrome respiratória aguda grave,²⁸ e por isso tem sido considerado um tratamento promissor para o novo coronavírus. É realizado de forma a transfundir a parte líquida do sangue de pacientes recuperados de uma infecção por meio de coleta em pacientes infectados. A expectativa é que esse material produza anticorpos capazes de gerar resposta contra a infecção viral.¹⁸

As vacinas, alvo principal de pesquisa para tratamento da Covid-19, estão sendo testadas com base nas particularidades do vírus e do sequenciamento genético, que estão sendo investigadas por vários pesquisadores em todo o mundo. A imunização pela vacina exerceria um papel significativo no controle do vírus, sendo possível até mesmo extingui-lo da população humana.¹⁹

Considerando os possíveis tratamentos anteriormente citados, este estudo tem como objetivo avaliar seus resultados referentes à Covid-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa. A questão específica de pesquisa nessa revisão foi: o que a literatura traz sobre o desenvolvimento das estratégias disponíveis de tratamento medicamentoso, com vacina e plasma para combater a Covid-19? A metodologia para a revisão integrativa foi realizada em cinco etapas, a saber: (1) estabelecimento da pergunta de investigação; (2)

revisão bibliográfica baseada nos descritores pré-estabelecidos; (3) seleção dos estudos relevantes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão; (4) análise e elaboração de dados; (5) resumo e avaliação dos resultados por intermédio do modelo PRISMA, que consiste em um fluxograma de quatro etapas para avaliação crítica do estudo.

Estratégias de busca

A coleta de dados foi realizada nos dias 05 e 12 de maio de 2020 no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na PUBMED, tendo sido desenvolvida pela National Center for Biotechnology Information (NCBI), uma das unidades da National Library of Medicine e National Institute of Health. Também foi utilizada busca simples de artigos relacionados ao tema. Foi empregada a expressão "booleana", que compreende os códigos "AND" e "OR". A estratégia de busca empregada na base PUBMED inclui os seguintes termos: (((("sarsvirus"[MeSHTerms]) OR "coronaviridae"[MeSHTerms]) OR "coronavirus"[MeSHTerms]) AND (((((((("treatmentadherenceandcompliance/drugeffects"[MeSHTerms])) OR "chloroquine"[MeSHTerms])OR"hydroxychloroquine"[MeSHTerms]) OR "vaccines"[MeSHTerms]) OR "vaccines/immunology"[MeSHTerms]) OR "plasma"[MeSHTerms]) OR "plasma/drugeffects"[MeSHTerms])). Na BVS a estratégia de busca incluiu os seguintes termos: (((("sarsvirus" OR "coronaviridae") OR "coronavirus") AND (((("chloroquine" OR "hydroxychloroquine") OR "vaccines") OR "vaccines/immunology") OR "plasma") OR "plasma/drugeffects"))).

Crítérios de elegibilidade

Foi estipulado recorte temporal de publicações entre 1º de dezembro de 2019 e 1º de maio de 2020, não sendo traçado recorte territorial. Incluíram-se na revisão ensaios clínicos aleatórios, ensaios clínicos randomizados, notas técnicas brasileiras e estudos descritivos; pesquisas realizadas em humanos; documentos que apresentavam textos disponíveis de forma completa e gratuita; estudos com conteúdo sobre tratamentos e vacina e/ou eficácia no combate à Covid-19. Excluíram-se monografias, artigos de revisões e revisão sistemática; estudos que não descreveram a eficácia do tratamento; e estudos não disponíveis em inglês, espanhol e português.

Seleção dos estudos

A leitura dos artigos identificados a partir da busca nas bases de dados foi realizada em pares de revisores, e estudos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram selecionados. Nos casos de dúvida, todos os autores foram consultados, até que houvesse consenso. Com base nas estratégias de busca adotadas, foram identificados 1777 documentos. Para os artigos cujos resumos indicavam possibilidade de seleção era obtida a versão integral, visando à confirmação da elegibilidade e inclusão no estudo. Do mesmo modo, os artigos cuja leitura do resumo não era suficiente foram avaliados na íntegra para determinar elegibilidade. A Figura 1 permite verificar o processo de identificação dos artigos e

a seleção conforme os critérios de elegibilidade, demonstrando os motivos da exclusão e o total de estudos incluídos na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão foi constituída por 13 estudos selecionados pelos critérios de inclusão citados na seção anterior. Destes, seis foram encontrados na base de dados PUBMED e dois foram encontrados na BVS. Visando ampliar o escopo da análise para essa revisão, foram acrescentados cinco estudos obtidos por meio da busca simples. A Tabela 1 permite verificar os artigos incluídos nesta revisão segundo autor, ano, idioma, método e objetivo, resultados e conclusões.

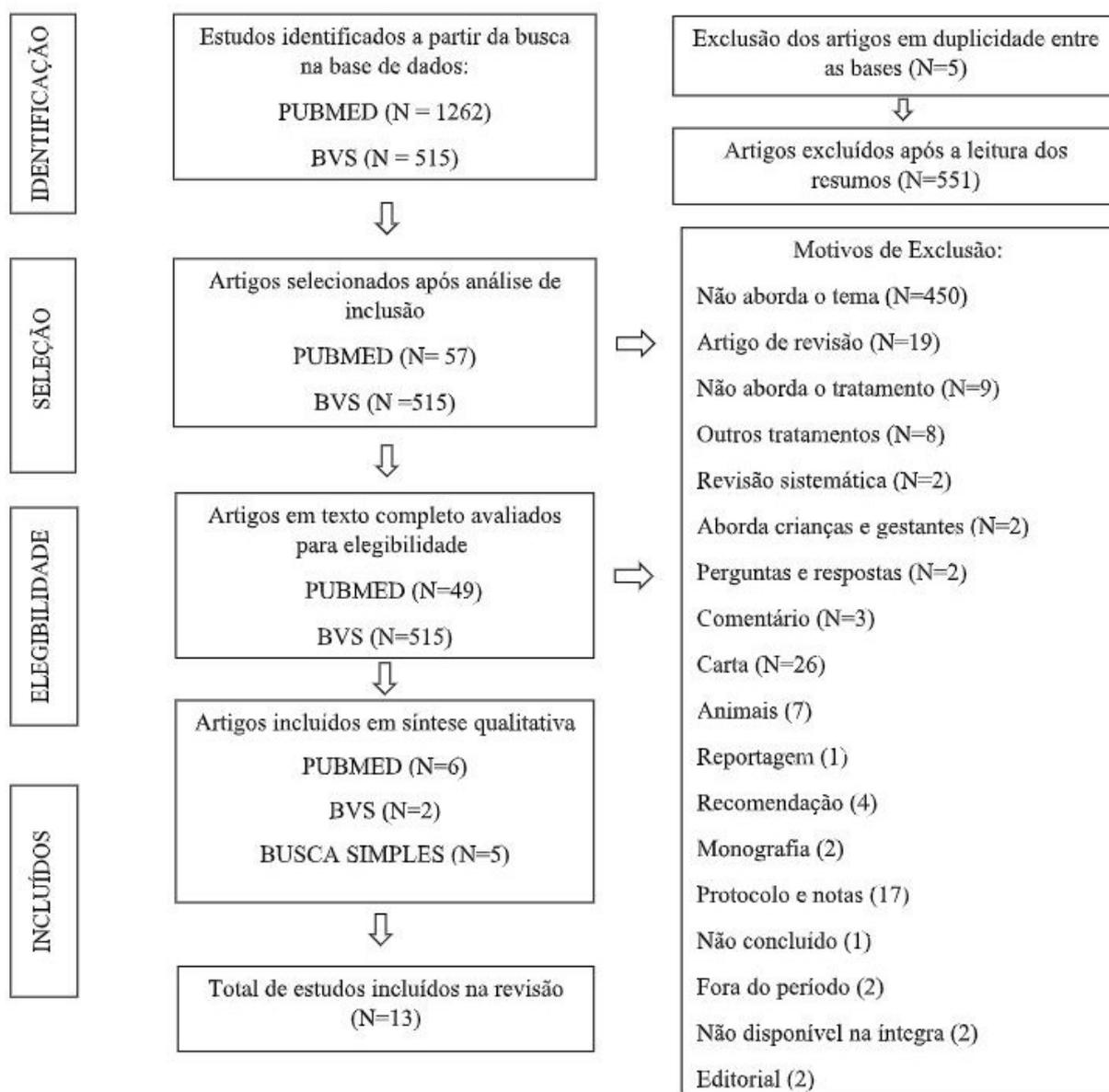


Figura 1 - Fluxograma da identificação, seleção e inclusão dos artigos para revisão sobre tratamentos contra o Covid-19.

Tais dados nortearam a descrição e a discussão dos resultados deste artigo e respaldam a criação da proposta de apresentar as estratégias disponíveis de tratamento para combater a Covid-19.

Em relação ao tipo de publicação, nove são artigos originais e quatro são notas técnicas, das quais três tratam do uso da cloroquina e um diz

respeito ao tratamento com plasma. Em relação à natureza dos estudos originais, observou-se que quase a totalidade dos estudos (n=7) são artigos descritivos e dois são ensaios clínicos. Diante dos resultados, foram identificados três eixos temáticos, conforme a pergunta norteadora: desenvolvimento da vacina, tratamento com plasma e tratamento medicamentoso com cloroquina.

AUTOR, ANO, IDIOMA	MÉTODOS E OBJETIVOS	RESULTADOS E CONCLUSÃO
Borba et al., 2020. Inglês	Ensaio clínico randomizado. Avaliar a segurança e eficácia de duas dosagens de cloroquina em pacientes graves com Covid-19.	Os achados preliminares deste estudo sugerem que a maior dosagem de cloroquina não deve ser recomendada para pacientes graves com Covid-19 por causa de seus riscos potenciais à segurança, especialmente quando tomados concomitantemente com azitromicina e oseltamivir.
SAHRAEI, Zahra et al., 2020. Inglês	Estudo descritivo observacional. Descrever os efeitos do tratamento com aminoquinolinas (cloroquina e hidroxicloroquina) contra o coronavírus.	Estudos demonstram que os efeitos da cloroquina e dahidroxicloroquina são promissores contra a covid-19. Ambos os agentes são teoricamente semelhantes em sua atividade antiviral. A hidroxicloroquina está mais disponível que a cloroquina em alguns países, e a cloroquina está associada a maiores efeitos adversos que a hidroxicloroquina.
HU, Tony Yet et al., 2020. Inglês	Estudo Descritivo. Descrever os mecanismos de ação da cloroquina em nanopartículas e seus efeitos potenciais na SARS-CoV-2.	A cloroquina é conhecida na pesquisa em nanomedicina pela investigação da captação de nanopartículas nas células e pode ter potencial para o tratamento da Covid-19. Estudos demonstraram que a cloroquina é um inibidor de amplo espectro da endocitose de nanopartículas por macrófagos residentes.
Cunningham, A.C., 2020. Inglês	Estudo descritivo. Descrever possíveis tratamentos para a Covid-19, utilizando a terapia de imunoglobulina humana.	O China National Biotec Group Core relatou que 10 pacientes gravemente doentes que receberam a terapia de imunoglobulina humana (plasma) demonstraram melhora na oxigenação e redução da inflamação e da carga viral. Anticorpos específicos de alto título devem ser capazes de se ligar ao SARS-CoV-2 e neutralizar as partículas virais.
Ahmed, Syed Faraz, et al., 2020. Inglês	Estudo descritivo. Análise genética. Obter informações sobre o design da vacina contra SARS-CoV-2, considerando a alta similaridade genética entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV.	O conjunto identificado de epítopos SARS-CoV é mapeado identicamente para SARS-CoV-2, pois eles apresentam candidatos potencialmente úteis para orientar esforços experimentais no desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2.
Gao, Jianjun; et al., 2020. Inglês	Estudo descritivo. Demonstrar a eficácia do fosfato de cloroquina contra a Covid-19.	Os resultados em mais de 100 pacientes demonstraram que o fosfato de cloroquina é superior no tratamento e controle da inibição e exacerbação da pneumonia, resultando em melhora nos achados de imagem pulmonar, além de promover uma conversão negativa do vírus e um encurtamento do curso da doença.
Manli Wang et al., 2020. Inglês	Ensaio clínico in vitro. Testar a ação dos fármacos remdesivir e cloroquina na inibição do novo coronavírus.	O estudo demonstrou que a cloroquina funciona nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção 2019-nCoV em células Vero E6. O estudo revelou que o remdesivir e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV in vitro.
COLSON, Philippe et al., 2020. Inglês	Estudo descritivo. Descrever a atividade e resultados da cloroquina e hidroxicloroquina no novo coronavírus.	Foram relatados dados sobre a eficácia da cloroquina em pacientes com pneumonia relacionada ao SARS-CoV-2 em diferentes níveis de gravidade. Por razões parcialmente idênticas, que envolvem a alcalinização pela cloroquina do fagolisossomo, vários estudos demonstraram a eficácia também da hidroxicloroquina na covid-19.

AUTOR, ANO, IDIOMA	MÉTODOS E OBJETIVOS	RESULTADOS E CONCLUSÃO
COLSON, Philippeet al., 2020. Inglês	Estudo descritivo. Descrever a ação e eficácia da cloroquina para o novo coronavírus.	Estudos demonstram que a cloroquina é capaz de diminuir a replicação viral de várias formas, incluindo a alcalinização do fagolisossomo. Além disso, é um medicamento seguro e bastante prescrito.
NOTA TÉCNICA Nº 66/2020/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA	Analisar a possibilidade de incluir as substâncias cloroquina e hidroxicloroquina em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 a fim de aumentar o rigor sobre a venda dos medicamentos à base delas, tendo em vista o recente aumento da procura, justificado pela ampla divulgação de potenciais propriedades no combate à infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV).	-
NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA	Dispor sobre o uso de plasma de doador convalescente para tratamento da Covid-19.	-
Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19 FRIOCRUZ	Orientar o uso da cloroquina em pacientes infectados com SARS-Cov-2, agente etiológico da Covid-19.	-
NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS	Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da Covid-19.	-

Tabela 1 - Artigos identificados na revisão, segundo autor, ano de publicação, idioma, resultados e conclusões, incluindo notas técnicas.

Durante uma pandemia com elevado número de óbitos, os esforços se voltam para a busca de um tratamento eficaz a fim de minimizar o impacto da doença, principalmente com vistas ao aprimoramento de processos relacionados ao desenvolvimento e à formulação de uma vacina. A Organização Mundial da Saúde tem investido nessa formulação, mas ainda não há tratamento medicamentoso geral nem uma vacina específica para o tratamento da Covid-19.¹⁹

A primeira etapa para o desenvolvimento de uma nova vacina baseia-se no conhecimento acerca das características do vírus, iniciando-se na definição do sequenciamento genético. O sequenciamento do Sars-CoV-2 foi finalizado no mês de janeiro de 2020 por pesquisadores da cidade de Wuhan, na China. A partir disso, foi possível identificar uma alta semelhança entre o Sars-CoV-2 e o Sars-Cov (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave, identificado em 2003).^{19,20} Foi possível ainda observar um conjunto de epítopos de células B e T

derivados das proteínas spike (S), responsável pela adesão do vírus nas células do hospedeiro, que mapeiam de forma idêntica às proteínas SARS-CoV-2. Os epítopos B e T, especialmente os das proteínas estruturais S e N, possuem o potencial de obter uma resposta eficaz ao SARS-CoV-2, como já demonstrou uma resposta imune ao Sars-Cov.¹⁹

Um ensaio clínico de fase 1 não randomizado, realizado na China em adultos com idade entre 18 e 60 anos, mostrou respostas humorais contra a SARS-CoV-2. As células T específicas foram observadas a partir do dia 14 após a vacinação, com um pico no dia 28, mostrando que a vacina contra Covid-19, vetorizada com Ad5, pode ser tolerável e imunogênica.²⁹

Além disso, uma equipe em Oxford começou a trabalhar para a descoberta de uma cura. O status atual é que foi identificada uma vacina que se encaminha para a primeira fase de testes clínicos. Um vetor de vacina adenovírus chimpanzé

(ChAdOx1) foi escolhido como a tecnologia mais adequada contra SARS-CoV-2, pois, a partir de uma dose, começou a gerar resposta imune. E, por não se tratar de vírus replicante, não pode causar infecção contínua no indivíduo vacinado.²¹

Entretanto, ainda são necessários muitos estudos e testes a fim de alcançar a vacina específica para combater a Covid-19. Nesse sentido, a melhor forma de tratamento continua sendo a prevenção, evitando a exposição ao vírus.⁴

Na busca por um tratamento eficaz no combate à Covid-19 o desenvolvimento de vacinas é um desafio em estágios iniciais e, nesse sentido, outros métodos também estão sendo avaliados. Nesta revisão foi incluída uma nota técnica, elaborada pela ANVISA, que diz respeito ao fato de o plasma conter imunoglobulinas contra o vírus SARS-CoV-2. O plasma convalescente é definido como a parte líquida do sangue obtido por intermédio da coleta de pacientes recuperados de uma infecção. Assim, é feita uma transfusão do plasma para um paciente infectado.¹⁸

Esse tipo de terapia já foi testada anteriormente em outros casos, como, por exemplo, no tratamento para o vírus Ebola³⁰ e na síndrome respiratória aguda grave, em 2003(28). Além disso, foi utilizado no tratamento da infecção por H1N1 em 2009, em que o plasma reduziu a carga viral e a mortalidade.³¹

Um estudo realizado na China mostrou que pacientes que estavam com Covid-19 e foram tratados com plasma convalescente tiveram redução da carga viral, melhora das condições clínicas indicadas pela redução da temperatura corporal, melhora da Pao₂/Fio₂ e imagem do tórax.³² Contudo, evidências encontradas até o momento são preliminares, de modo que a ciência necessita de mais testes e ensaios clínicos para comprovar a eficácia e a segurança dessa terapia. Tal tratamento parece ser útil a curto prazo, pelo menos até que tratamentos definitivos e eficazes sejam encontrados.²²

Em relação à medicação como forma de tratamento para a Covid-19, a cloroquina, um medicamento já conhecido no tratamento da malária, apresentou resultados promissores na redução da infecção viral em células Vero E6, em um

estudo realizado na China.⁷ O fármaco também demonstrou efeito na redução da proteína que regula a taxa de endocitose de nanopartículas por macrófagos resistentes, impedindo a captação do vírus por endocitose²³ e na alcalinização do fagolisossomo, o que dificulta as etapas de replicação viral dependentes de pH baixo, incluindo a fusão e o revestimento.^{24,25} Os estudos obtiveram resultados *in vitro*, mas trouxeram uma série de novas análises e recomendações para o uso da cloroquina em combate à Covid-19 devido aos resultados promissores e de baixo custo do medicamento.²⁴

Os primeiros resultados *in vitro* foram fruto de um estudo com mais de 100 pacientes. Eles demonstraram que o fosfato de cloroquina é mais eficiente no tratamento e controle da inibição da exacerbação da pneumonia, resultando em melhora nos achados de imagem pulmonar, promovendo uma conversão negativa do vírus e encurtamento da duração da doença.⁹ No entanto, esse estudo apresenta como critério de inclusão pacientes confirmados ou apenas suspeitos com sintomas de Covid-19. Vários outros estudos ainda estão sendo elaborados para testagem da eficácia da cloroquina em humanos.

A dosagem da cloroquina de 500 mg por dia foi descrita por estudos clínicos realizados na China.¹⁰ Um estudo em específico analisou a segurança e a eficácia de dosagens da cloroquina em pacientes com Covid-19 grave, isto em duas etapas: uma dosagem alta de 600 mg duas vezes ao dia, durante 10 dias, e uma dosagem baixa de 450 mg duas vezes ao dia, no primeiro dia, e uma vez ao dia, durante quatro dias. Diante disso, o estudo constatou que a dosagem mais alta de cloroquina não deve ser recomendada para pacientes gravemente doentes de Covid-19 por causa de seus potenciais riscos à saúde.¹¹

A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) emitiu uma nota técnica considerando os resultados promissores da cloroquina e recomendando o uso de doses diárias baixas de 25mg/kg por tempo de uso menor que 20 dias, isto como alternativa circunscrita a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento médico rigoroso e critérios rígidos de inclusão e exclusão. Pacientes com epilepsia, miastenia gravis, porfiria cutânea tardia, psoríase ou outras condições dermatológicas

esfoliativas ou hipersensibilidade apresentam contraindicação para o uso. Pacientes com insuficiência renal ou hepática, distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase e alterações neurológicas apresentam precauções para o uso.¹²

Recentemente, o Ministério da Saúde divulgou um documento com orientações sobre o manuseio medicamentoso precoce de pacientes diagnosticados com Covid-19. Esse documento recomenda o uso da cloroquina e azitromicina desde sintomas leves até em casos mais graves. Ainda estabelece que, por não haver meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, nos casos de controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da Covid-19, a prescrição fica a critério do médico, sendo necessária também a vontade declarada do paciente.¹³ A ANVISA publicou uma nota técnica sugerindo a inclusão das substâncias cloroquina e hidroxiclороquina na Lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 (lista das outras substâncias sujeitas a controle especial) devido à popularidade que o fármaco teve para não ameaçar o desabastecimento de uso contínuo.¹⁴

No entanto, há controvérsias em relação ao impacto na mortalidade dos indivíduos. Um estudo retrospectivo, realizado nos Estados Unidos, mostrou que não houve melhora na mortalidade de pacientes hospitalizados e infectados pelo novo vírus, tratados com hidroxiclороquina acrescida ou não de azitromicina.¹⁵ Resultados semelhantes foram encontrados pelos autores de um estudo observacional multinacional, publicado em maio de 2020 e realizado com 96.032 pacientes diagnosticados com Covid-19, tratados com cloroquina ou hidroxiclороquina associadas à azitromicina ou claritromicina.¹⁶

Outro medicamento levantado como possível tratamento para a Covid-19 foi o remdesivir, um pró-fármaco análogo de nucleotídeo que inibe polimerases de RNA viral. Um estudo, publicado por Grein e colaboradores, mostrou melhora clínica em pacientes (68%) hospitalizados que utilizaram Remdesivir.¹⁷ Um ensaio clínico randomizado utilizou remdesivir e placebo em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19, com evidência de insuficiência respiratória, para avaliar o tempo de

recuperação. Dos 1059 pacientes (538 designados para remdesivir e 521 para placebo), aqueles que receberam o remdesivir tiveram um tempo médio de recuperação de 11 dias (intervalo de confiança de 95% [IC], 9 a 12), em comparação a 15 dias (IC 95%, 13 a 19) naqueles que receberam placebo (taxa de recuperação de 1,32; IC 95%, 1,12 a 1,55; P <0,001).⁷

Ainda na classe dos antirretrovirais, a associação entre Lopinavir e Ritonavir também foi avaliada no tratamento contra a Covid-19. Um estudo randomizado, controlado e aberto envolvendo pacientes hospitalizados, teve como desfecho primário analisado o tempo de melhora clínica. O tratamento com lopinavir/ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo de melhora clínica (taxa de risco para melhora clínica, 1,31; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,95 a 1,80). A mortalidade aos 28 dias foi semelhante no grupo lopinavir/ritonavir e no tratamento padrão do grupo (19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8 pontos percentuais; IC 95%, -17,3 a 5,7). Além disso, o tratamento foi interrompido precocemente em 13 pacientes (13,8%) devido a eventos adversos. Sendo assim, em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, nenhum benefício foi observado com tratamento com lopinavir-ritonavir.⁸

Por se tratar de um novo vírus cujas descobertas de suas especificidades acontecem no decorrer da pandemia, espera-se que novos estudos demonstrem maiores evidências da eficácia dos tratamentos disponíveis contra a Covid-19.

CONCLUSÃO

A pandemia de Covid-19 tem movimentando a busca por tratamentos e vacinas que possam tratar e prevenir a contaminação com o vírus. Vários estudos já foram realizados, e muitos estão em andamento, com o objetivo de que os melhores tratamentos sejam desenvolvidos e possam servir com segurança à população. Alguns tratamentos, como vacina, hidroxiclороquina ou cloroquina, assim como tratamento com plasma, têm ganhado destaque no meio científico, sendo abordados como tema desta revisão.

Portanto, de acordo com os estudos encontrados e analisados, ainda não se pode afirmar com precisão

qual tratamento é o mais indicado nesse cenário em que muitas discussões acerca da Covid-19 ganham diferentes abordagens. Sendo assim, ainda são necessários mais estudos sobre o tema.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chate RC, Fonseca EKUN, Passos RBD, Teles GB da S, Shoji H, Szarf G. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. *J BrasPneumol* 2020;46.
2. Lima CMA de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *RadiolBras* 2020;53:V–VI. doi:10.1590/0100-3984.2020.53.2e1.
3. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o Coração: COVID-19 e o Coração. *ArqBrasCardiol* 2020. doi:10.36660/abc.20200209.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [Internet] 2020. <https://www.coronavirus.com.br/> (accessed May 23, 2020).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil [Internet] 2020. <https://www.coronavirus.com.br/> (accessed May 23, 2020).
7. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
9. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BiosciTrends* 2020;14:72–3. doi:10.5582/bst.2020.01047.
10. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105945. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
11. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, 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* 2020;3:e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
12. Suárez-Mutis MC, Martínez-Espinosa FE, Osorio-de-Castro CGS. Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 2020.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19. Brasília: 2020.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Nota técnica no 66/2020 2020.
15. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. doi:10.1101/2020.04.16.20065920.
16. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 2020;S0140673620311806. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
17. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327–36. doi:10.1056/NEJMoa2007016.

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Nota técnica no 19/2020 2020.
19. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses* 2020;12:254. doi:10.3390/v12030254.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
21. Trial of vaccine. COVID-19 OxfVaccine Trial 2020.
22. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care* 2020;24:91. doi:10.1186/s13054-020-2818-6. doi:10.1186/s13054-020-2818-6.
23. Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nano medicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat Nanotechnol* 2020;15:247-9. doi:10.1038/s41565-020-0674-9.
24. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.
25. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
26. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
27. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
28. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2005;24:44-6. doi:10.1007/s10096-004-1271-9.
29. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet* 2020;395:1845-54. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
30. Organização Mundial da Saúde. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks: interim guidance for national health authorities and blood transfusion services, Version 1.0 September 2014. WHO; 2014.
31. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52:447-56. doi:10.1093/cid/ciq106.
32. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582. doi:10.1001/jama.2020.4783.