

Análise de tratamentos profilático para a COVID-19: uma revisão integrativa

Analysis of prophylactic treatments for COVID-19: an integrative review

Análisis de tratamientos profiláticos para COVID-19: una revisión integradora

Fernanda Silva Hermes^{1*}, Jamilly Cristal Messias Alexandre¹, Juliana Mesquita Basto Lucena¹, Talia Pinheiro de Sousa¹, Yuri Antônio Fonseca Cardoza¹, Marcia Cristina Monteiro Guimarães².

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa da literatura, em relação ao uso de possíveis medicamentos para o tratamento profilático para a COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, utilizando bases de dados para a coleta dos artigos científicos. **Resultados:** A Hidroxicloroquina associada ou não, ainda não apresenta evidências de seu benefício, no uso da cloroquina pacientes obtiveram melhoras nos exames de imagem quando apresentavam pneumonia, tendo o Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong recomendando o uso da mesma, porém não foi esclarecido a metodologia utilizada para a indicação. A Vitamina D mostrou capaz de inibir a atividade da ECA2 o que leva a diminuição da angiotensina ||. Os interferons β -1b mostraram significativa sobrevida quando utilizados na fase inicial da doença, e os interferons alfa associado a timosina requerem novos estudos. A associação de Lopinavir-Ritonavir utilizados com o tratamento padrão levou a uma melhora clínica. O plasma convalescente ainda apresenta incertezas na sua utilização. **Considerações finais:** Os medicamentos utilizados até a atual conjuntura para o tratamento da COVID-19, ainda não possuem trabalhos científicos consolidados para provar seu verdadeiro potencial ao tratamento profilático da doença.

Palavras-chave: Tratamento, Medicamento, COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To carry out an integrative review of the literature, in relation to the use of possible medications for the prophylactic treatment for COVID-19. **Methods:** An integrative literature review was carried out, using databases for the collection of scientific articles. **Results:** Hydroxychloroquine associated or not, still does not show evidence of its benefit, the use of chloroquine improved in the imaging exams when they presented pneumonia, with the Department of Science and Technology of Guangdong Province recommending the use of it, but it was not clarified the methodology used for the indication. Vitamin D has shown to be able to inhibit the activity of ECA2 which leads to a decrease in angiotensin || β -1b interferons have shown significant survival when used in the early stage of the disease, and alpha interferons associated with thymosin require further studies. The combination of Lopinavir-Ritonavir used with standard treatment has led to clinical improvement. Convalescent plasma still has uncertainties in its use. **Final considerations:** The medications used up to the current juncture for the treatment of COVID-19, still do not have consolidated scientific works to prove their true potential for the prophylactic treatment of the disease.

Key words: Treatment, Medication, COVID-19.

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém – PA.

*E-mail: nhandahermes@hotmail.com

² Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém – PA.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión integradora de la literatura, en relación al uso de posibles medicamentos para el tratamiento profiláctico del COVID-19. **Métodos:** se realizó una revisión integradora de la literatura, utilizando bases de datos para la recolección de artículos científicos. **Resultados:** Hidroxicloroquina asociada o no, aunque no muestra evidencia de su beneficio, el uso de cloroquina mejoró en las pruebas de imagen cuando presentaron neumonía, con el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Guangdong recomendando el uso de la misma, pero no se aclaró la metodología utilizada para la indicación. Se ha demostrado que la vitamina D inhibe la actividad de ECA2, lo que conduce a una disminución de la angiotensina II. Los interferones β -1b han mostrado una supervivencia significativa cuando se utilizan en la etapa inicial de la enfermedad, y los interferones alfa asociados con la timosina requieren más estudios. La combinación de Lopinavir-Ritonavir usada con el tratamiento estándar ha conducido a una mejoría clínica. El plasma convaleciente todavía tiene dudas sobre su uso. **Consideraciones finales:** Los medicamentos utilizados hasta la actualidad para el tratamiento del COVID-19, aunque no cuentan con trabajos científicos consolidados que demuestren su verdadero potencial para el tratamiento profiláctico de la enfermedad.

Palabras clave: Tratamiento, Medicación, COVID-19.

INTRODUÇÃO

A atual pandemia do novo coronavírus, Corona Vírus Disease de 2019 (COVID-19), causadora da síndrome respiratória aguda grave, tem como seu agente o vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), o qual ganhou repercussão no ramo científico, no final do ano de 2019. E na atualidade não há evidências concretas de que existem possíveis tratamentos eficazes comprovados ou aprovados para o COVID-19. (MEYEROWITZ EA, et al., 2020),

Diante disso, a pandemia causada pela COVID-19, ocasionou grandes problemáticas globais, prejudicando praticamente todos os nichos sociais e econômico do mundo contemporâneo. Tais agruras provocadas pelo vírus da SARS-CoV-2 requerem atualmente ações enérgicas, como a possibilidade de alguns medicamentos serem testados urgentemente e usados como medida de controle para o vírus da COVID-19 (SA M, et al., 2020).

No entanto, mesmo com o avanço da pesquisa, a Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma não existir evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para a Covid-19 até o presente momento, entretanto, embora um método profilático confirmado ainda não esteja circulando, estudos com diversos fármacos são elaborados e estão disponíveis na literatura com finalidade da instalação de mecanismos para a prevenção e tratamento da doença (FALAVIGNA M, et al., 2020).

Devido à atividade antiviral direta ou indireta *in vitro* e *in vivo* e às observações preliminares sobre a eficácia do COVID-19, o uso de drogas, hidroxicloroquina (HCQ), nitazoxanida e ivermectina tornou-se popular (CADEGIANI FA, et al., 2020).

Com isso, o estudo *in vitro*, *in vivo*, ensaio clínico e relatórios de consenso, foram determinantes para avaliar a possível eficácia do uso da hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. Um dos possíveis tratamentos é o que utiliza a hidroxicloroquina, sendo esse alvo de muito estudo e discussão, pois há estudos nos quais defendem o seu uso e outros criticam como o Teshale AM (2020), em que o mesmo relata que em uma metanálise e revisão sistemática, a utilização da HCQ sozinha na redução da mortalidade e admissão na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) é intolerável, inseguro e não eficaz.

Além disso, Tang W, et al. (2020) afirma, também, que os eventos adversos foram maiores em receptores de hidroxicloroquina do que em não receptores, e em relação ao efeito do medicamento no vírus o Lyngbakken MN, et al. (2020), confirma por meio da pesquisa analisada que não houve nenhum efeito antiviral importante da hidroxicloroquina em humanos infectados com SARS-CoV-2, mostrando dessa forma que o uso da droga sozinha não traz benefício algum.

Em contrapartida, imunomediadas, patogenias reumatológicas, malária, e para a COVID-19. No entanto, o uso das duas drogas (hidroxicloroquina e cloroquina) para tratamento da COVID-19, ainda perpassa por âmbitos de eficácia, por não estarem claros e evidentes seus benefícios em estudos científicos, sendo necessário várias análises mais aprofundadas com estudos científicos bem definidos e concretos (YAZDANI J e KIM AHJ, 2020).

Além disso, outro medicamento visto foi a Vitamina D por sua ação anti-infecciosa e imunomoduladora. Onde dados clínicos observacionais indicam que o uso da vitamina D como suplemento reduz riscos de infecções respiratórias e a não utilização da mesma ou o déficit dela aumenta o risco dessas infecções, pois foi comprovado que a vitamina D induz a produção de produtos químicos de bactérias como beta-defensina e catelicidina reduzindo dessa maneira a concentração de citocinas pró-inflamatórias, além de promover a capacidade fagocítica em macrófagos. Diante disso, a suplementação da vitamina D passou a ser motivo de estudos tentado analisar seu risco e benefício para o tratamento da COVID-19 (GOMBART AF, et al., 2020).

O plasma convalescente, também vem sendo uma outra opção de tratamento para a infecção de tal vírus, pois seu uso foi uma das opções terapêuticas na COVID-19 em pacientes em estados graves ou críticos nos Estados Unidos, onde mais de 5 mil pacientes fizeram o uso do plasma e o mesmo pareceu seguro (JOYNER MJ, et al., 2020).

A explicação científica que respalda o uso do plasma convalescente está baseada no fato de ter apresentado anticorpos específicos e neutralizantes contra o SARS-CoV-2, no plasma de pessoas que haviam sido infectados recentemente e se recuperaram da COVID-19, sendo esses anticorpos transferidos para pacientes que apresentaram a infecção ativa em andamento. Mas tal tratamento ainda apresenta incertezas na sua utilização, sendo necessário mais estudos para o seu uso (FLORENCIA MA, et al., 2020).

Ademais, além dos fármacos citados, foi analisado a eficácia de algumas outras opções de tratamento para a COVID-19, como o uso de interferons alfa e beta, o alfa associado a timosina, onde foi comprovada à sua eficácia utilizando como terapia preventiva na equipe médica, e mostrou bons resultados (MEDEIROS FC, et al., 2020).

Como também, comparando pacientes que foram administrados com LPV / r oral, pacientes que receberam por via subcutânea IFN- α 2b combinada com LPV / r apresentaram um período de hospitalização mais curto com um aumento associado da depuração viral (WANG B, et al., 2020). E interferon o β -1b associado ao Lopinavir-Ritonavir, teve efetividade contra *Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus* (MERS-Cov), síndrome respiratória do Oriente Médio, sendo agora motivo de pesquisa para saber sua atuação na síndrome causada pelo SARS-CoV-2. No intuito de buscar alternativas medicamentosas eficientes para a COVID-19 (OLIVEIRA HP e SOUZA SP, 2020).

Atualmente essa doença deixou de ser apenas uma doença respiratória passando a ser considerada também como uma doença vascular (YUYANG L, et al., 2020). Diante disso, a partir das reflexões aqui expostas, o objetivo do presente estudo foi o de realizar uma revisão integrativa da literatura, em relação ao uso de possíveis medicamentos para o tratamento profilático para a COVID-19.

MÉTODOS

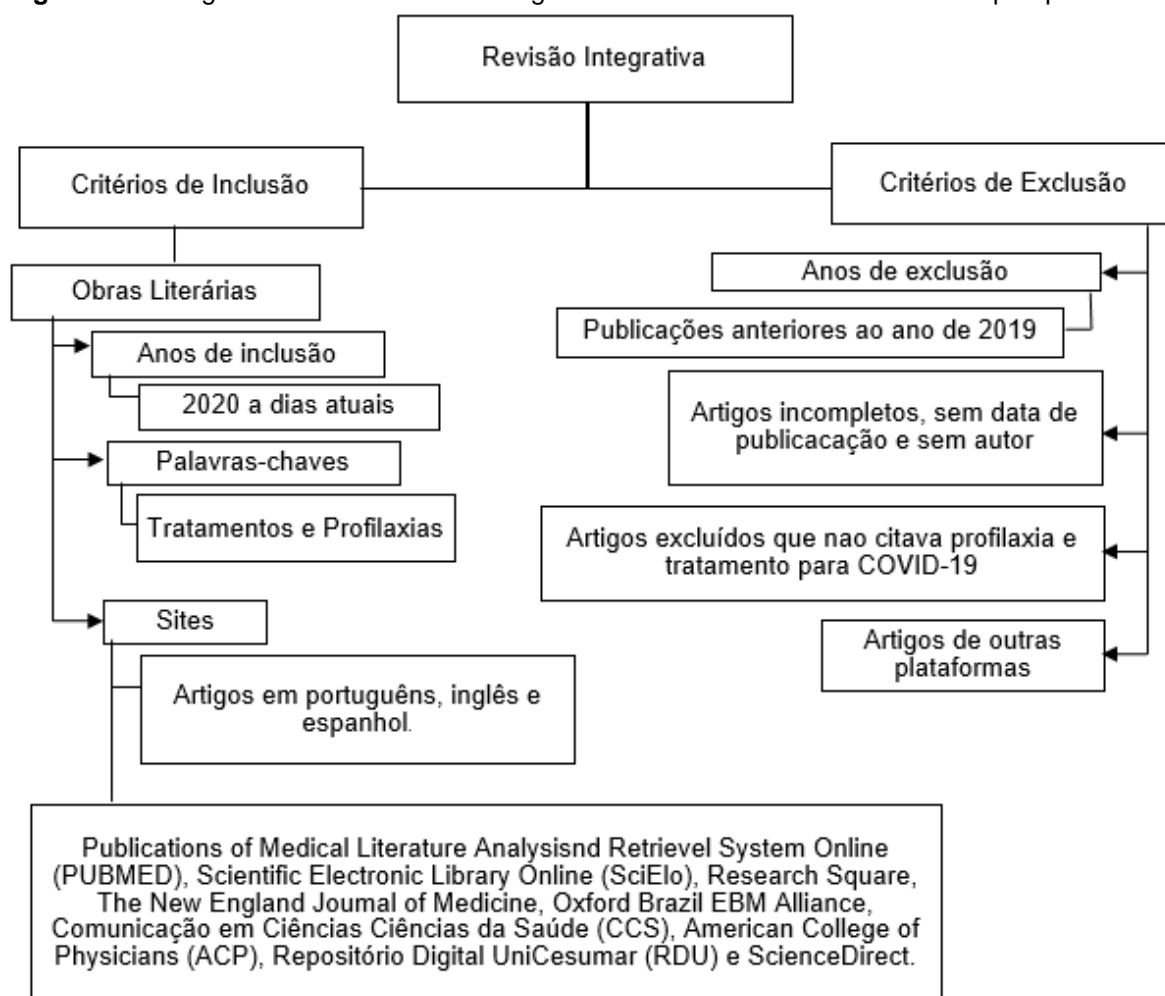
Esse artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com o intuito de sintetizar fontes de pesquisa que forneceram embasamento ao trabalho. Por ser um estudo que apresenta levantamento bibliográfico, acerca da temática abordada, foram analisadas obras científicas recentes, do ano de 2020 até à atual conjuntura, que retratam o assunto e fornecem embasamento teórico e metodológico no desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Para a elaboração do trabalho a coleta de dados foram utilizados artigos científicos encontrados nas bases de dados: *Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciElo), *Research Square*, *The New England Journal of Medicine*, *Oxford Brazil EBM Alliance*, Comunicação em Ciências da Saúde (CCS), *American College of Physicians* (ACP),

Repositório Digital UniCesumar (RDU) e *Science Direct*. No campo da busca de dados, foram utilizadas palavras-chave como “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “tratamento” e “profilaxia”, para que dessa maneira fosse encontrado artigos relevantes sobre o tema.

Foram considerados como critérios de inclusão nesse estudo, os trabalhos como já citado, desde o ano de 2020, os quais discutiram sobre o COVID 19 e suas possíveis formas de tratamento e profilaxias, da plataforma já mencionada, além de incluir artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Já os de exclusão, foram excluídos desse projeto artigos de outras plataformas; publicações feitas antes de 2019, antes do primeiro caso de COVID-19. Também foi descartado artigos incompletos, sem data de publicação, sem autor. Dos artigos selecionados para a leitura do resumo e resultado, foram excluídos os que não diziam sobre profilaxia e tratamento para a COVID-19 (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma referente a metodologia de inclusão e exclusão utilizada na pesquisa.



Fonte: Hermes FS, et al., 2021.

RESULTADOS

Após pesquisas elaboradas nas plataformas PUBMED, SCIELO, Research Square, The New England Journal of Medicine, Oxford Brazil EBM Alliance, CCS, ACP, RDU e ScienceDirect, foram analisados 62 artigos em relação ao tema abordado. Entretanto, os artigos selecionados foram os que apresentaram requisitos de inclusão definidos antes da realização das pesquisas.

Com isso, tais escolhas feitas nas plataformas supracitadas, foram observados e analisados 27 artigos, sendo esses correlacionados aos possíveis tratamentos da COVID-19, no entanto apenas 21 utilizados para os resultados (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Quadro com características dos artigos escolhidos para a revisão integrativa.

N	Autores	Principais Achados
1	MEGA TA, et al. (2020)	Revisão sistemática e metanálise. O presente trabalho tem como característica demonstrar que o uso de medicamentos usados para o tratamento da COVID-19, torna-se inconclusivas, devido a estudos mais aprofundados sobre o tema.
2	TANG W, et al. (2020)	Ensaio randomizado controlado. O presente trabalho tem como enfoque avaliar a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina mais padrão de cuidado em comparação com o padrão de cuidado sozinho em adultos com doença relacionada ao coronavírus (covid-19). Concluiu-se que o presente trabalho em relação a administração da hidroxicloroquina, não resultou em uma probabilidade significativamente maior de conversão negativa do que o padrão de atendimento sozinho em pacientes internados no hospital com covid-19 leve a moderada persistente. Os eventos adversos foram maiores em receptores de hidroxicloroquina do que em não-beneficiários.
3	LYNGBAKKEN MN, et al. (2020)	Ensaio controlado randomizado pragmático. No presente trabalho, analisou-se que pacientes com COVID-19 moderadamente grave que necessitam de internação hospitalar, o tratamento com sulfato de hidroxicloroquina iniciado em média 8 dias após os primeiros sintomas não resultou em uma taxa significativamente maior de declínio da carga viral orofaríngea SARS-CoV-2 em comparação apenas com o cuidado padrão durante os próximos 5 dias. O tratamento com hidroxicloroquina não resultou em uma taxa significativamente maior de declínio na carga viral orofaríngea SARS-CoV-2 em comparação apenas com os cuidados padrão durante os primeiros cinco dias.
4	CORTEGIANI FA, et al. (2020)	Ensaio clínico. Dois medicamentos frequentemente utilizados para o tratamento de doenças imunomediadas, hidroxicloroquina e cloroquina, atraíram atenções para possíveis terapias perante o Corona vírus. Além do mais, o artigo fornece orientação para a tomada de decisão para pacientes com COVID-19. Por fim, os médicos devem fazer análises dos dados disponíveis sobre o HCQ e o CQ no tratamento do COVID-19 para que não haja o uso indevido de HCQ e CQ para a profilaxia do COVID-19, pois não há absolutamente nenhum dado para apoiar o fato de tais fármacos serem efetivo diante da Covid-19.
5	CORRÊA VD e CORDEIRO M (2020)	Revisão bibliográfica. O artigo apresenta um panorama dos testes clínicos conduzidos em 2020, que visam produzir evidências sobre a eficácia de dois medicamentos utilizados experimentalmente contra a Covid-19 hidroxicloroquina e cloroquina. Foram utilizados dados secundários, bancos de dados de testes clínicos, material da mídia e literatura especializada. Como se procurou evidenciar, os resultados preliminares com uso da hidroxicloroquina e cloroquina têm sido desanimadores. Esperar-se mais cautela e responsabilidade; que contribuíssem, concretamente, para a construção de respostas cientificamente embasadas, racionais e eficazes ao controle da pandemia.
6	CADEGIANI FA, et al. (2020)	Estudo observacional prospectivo. A hidroxicloroquina, nitazoxanida e ivermectina podem ser igualmente eficazes para resultados gerais em relação a COVID-19, quando usados antes de sete dias de sintomas é esmagadoramente superior em comparação em pelo menos quando combinado com azitromicina e vitamina C, D e zinco na maioria dos casos. Conclui-se que, entre essas drogas, a nitazoxanida demonstrou a mais forte atividade antiviral de amplo espectro, tendo plausibilidade para atuar como um agente anti-COVID.
7	NINA PB, et al. (2020)	Revisão bibliográfica. Foi encontrado um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em 30 dias quando o HCQ foi usado em combinação com AZM, mas não sozinho. Em geral, não se tem evidências convincentes a favor e contra o uso de HCQ para tratar COVID-19, no entanto, não é seguro usar HCQ em combinação com AZM. Pois, não se sabe se o uso da HCQ pode prevenir a progressão de COVID-19 leve para grave ou seu papel em pacientes gravemente enfermos.

N	Autores	Principais Achados
8	FALAVIGNA M, et al. (2020)	Revisões sistemáticas. No seguinte trabalho, foram geradas 11 recomendações, embasadas em evidência de nível baixo ou muito baixo. Não há indicação para uso de rotina de hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, corticosteroides ou tocilizumabe no tratamento da COVID-19. Até o momento, não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifiquem o uso de rotina no tratamento da COVID-19 com os medicamentos supracitados.
9	MANSUR JL, et al. (2020)	Revisão bibliográfica. O estudo mostrou que a ingestão de vitamina D poderia melhorar as condições dos pacientes para colocá-los em uma posição melhor para enfrentar e aumentar suas chances contra COVID-19. Por fim, tal intervenção medicamentosa, não visa eliminar o vírus, porém seu potencial de impedir a entrada do patógeno é promissor e, se o fizer, melhora a evolução do paciente. Ou seja, a ingestão de vitamina D poderia melhorar as condições dos pacientes para que eles fiquem em condições mais adequadas para enfrentar e aumentar suas chances contra o COVID-19 e até mesmo outras condições infecciosas equivalentes.
10	BOULWARE DR, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Não se sabe se a hidroxiclороquina pode prevenir a infecção sintomática após a exposição ao SARS-CoV-2. Após exposição de alto risco ou risco moderado a Covid-19, a hidroxiclороquina não preveniu doenças compatíveis com Covid-19.
11	DIHIBAR DP, et al. (2020)	Ensaio clínico controlado e aberto. Desde o advento da mortal pandemia de COVID-19, muitos medicamentos disponíveis foram experimentados para o tratamento e prevenção de COVID-19, mas nenhum deles teve sucesso com segurança. HCQ está sendo testado como uma opção terapêutica e preventiva contra COVID-19 em vista de sua ação virucida in vitro contra SARS-CoV-2. Até que drogas terapêuticas definitivas ou vacinas preventivas estejam disponíveis, não há nenhum dano em continuar PEP com HCQ em indivíduos de risco adequados para a prevenção de COVID-19, conforme endossado por muitas autoridades de saúde nacionais / internacionais. Melhor farmacovigilância é necessária para monitorar ADRs e prevenir o uso indevido de HCQ.
12	COHEN MS (2020)	Revisão bibliográfica. O estudo levanta questões sobre os benefícios de prevenção ao uso da hidroxiclороquina. Os estudos de profilaxia pós-exposição têm como objetivo fornecer uma intervenção no menor tempo possível para prevenir a infecção.
13	ACINELLI AR, et al. (2020)	A doença produzida pelo SARS-CoV-2 inicia com febre e sintomas respiratórios altos, mas em um grupo de pacientes iniciam rapidamente a um quadro de insuficiência respiratória. Esta rápida evolução deve-se pelo fato do vírus desencadear processos inflamatórios. Atualmente, não existe medicamento concretos e estudos que relatam o uso da cloroquina-hidroxiclороquina com azitromicina.
14	FERREIRA LLG e ANDRICOPULO AD (2020)	Estudo ensaios clínicos. Tais estudos buscam investigar possíveis medicamentos aprovados e os candidatos a serem apropriados ao tratamento da Covid-19. Porém, ainda sem comprovação científica da efetividade de tais possíveis fármacos.
15	MEDEIROS CF, et al. (2020).	Revisão bibliográfica. O presente trabalho visa avaliaram os efeitos do IFN tipo I (alfa ou beta). Os achados sugeriram que IFN associado ao cuidado padrão parece ser superior ao cuidado padrão isolado para os desfechos mortalidade e alta hospitalar, sem benefícios na melhora clínica, tempo de internação hospitalar, admissão em UTI ou necessidade de ventilação mecânica invasiva. Apesar de aparentemente positivos, há muita incerteza nos efeitos profiláticos e terapêuticos do IFN do tipo I para Covid-19. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

N	Autores	Principais Achados
16	VASQUES MAA, et al. (2020)	Revisão bibliográfica. O estudo buscou identificar evidências quanto ao enfoque profilático do uso da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. Entretanto, não existem estudos sobre o uso da nitazoxanida e ivermectina como uso profilático pré-exposição ao vírus. Para o uso profilático pós-exposição bem como para tratamento da COVID-19, a ivermectina e a nitazoxanida devem fazer parte de um protocolo de pesquisa com termo de consentimento.
17	HERNANDEZ AV, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado, estudo de coorte e series de casos e revisão bibliográfica. Esse artigo resume evidências encontradas para o benefício e danos que a cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento ou da profilaxia da doença causada pelo novo coronavírus em 2019. As evidências sobre os benefícios e malefícios do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para tratar COVID-19 são muito fracas e conflitantes.
18	LLOVER MN e JIMÉNEZ MC (2020)	Ensaio randomizados e estudos observacionais. O presente artigo aloca recomendações para o manejo e tratamento farmacológico de pacientes com infecção por coronavírus SARS-CoV-2, levando em consideração o contexto de incerteza terapêutica da doença. Conclui-se que risco do aumento da prescrição de medicamentos não comprovados é que isso cria uma escassez desses medicamentos para pacientes cronicamente dependentes. Por exemplo, tem havido uma escassez de hidroxicloroquina para o lúpus eritematoso sistêmico. A escassez também afeta a oferta de medicamentos para ensaios clínicos. As agências reguladoras de medicamentos devem introduzir regulamentos para evitar prescrições e armazenamento inadequados.
19	OLIVEIRA HP e SOUZA SP (2020)	Ensaio clínico. As medicações Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir, Ivermectina, Interferon β -1b e Interferon β -1a, Cloroquina e/ou Hidroxicloroquina, estão pautadas nesse trabalho com o intuito de, possivelmente, serem usados como tratamento para pacientes com o novo coronavírus, SARS-Cov-2. Entretanto, cabem novos estudos para embasar a eficácias de tais medicamentos, com novos estudos e ensaio clínicos mais abrangentes.
20	MACHADO NAL e FERREIRA OB (2020)	Revisão bibliográfica. Presente artigo elabora uma discussão entre ideologias, ciências e política em relação a possíveis tratamentos do Corona Vírus. Tendo me visto que, o conhecimento científico não se torna um mero complexo de regulação, mas uma miragem de emancipação.
21	YAZDANY J e KIM AH (2020)	Revisão bibliográfica. O artigo enfatiza orientação para a tomada de decisão clínica para pacientes com doença coronavírus 2019, bem como para pacientes com doenças reumatológicas, como lúpus. Portanto, profissionais da saúde devem se informar sobre a força dos dados disponíveis sobre HCQ e CQ no tratamento de COVID-19. Eles devem evitar o uso indevido de HCQ e CQ para a profilaxia de COVID-19, porque não há absolutamente nenhum dado que apoie isso eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

Fonte: Hermes FS, et al., 2021.

DISCUSSÃO

A pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 abalou o mundo desde o ano de 2019, onde inúmeros setores ficaram desolados, esferas econômicas, sociais e no âmbito da saúde colocaram a prova as estruturas de cada nação afetada pelo vírus. Ainda não foi possível a criação de um medicamento específico, pela falta de conhecimento com esse novo vírus, porém, há pesquisas que contribuem para possíveis tratamentos e profilaxia com fármacos já existentes no mercado utilizados para tratar outras enfermidades (OLIVEIRA HP e SOUZA SP, 2020).

Contudo, uma análise provisória do ensaio clínico 'Solidariedade' realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou não usar o HCQ para a terapia com COVID-19, uma vez que não apresenta nenhum benefício para melhora de pacientes com a COVID-19, evidenciando um contraponto entre os cientistas e pesquisadores, pois, devido a poucos estudos, não se sabe ao certo a eficácia da HCQ como tratamento para COVID-19, ao comparar pacientes tratados com hidroxicloroquina e os que não a receberam não houve diferença significativa na taxa de mortalidade (HERNANDEZ AV, et al., 2020). Conclui-se assim, que não há comprovação de hidroxicloroquina para profilaxia contra COVID-19.

A outra combinação da hidroxicloroquina relatada em estudos se liga à ivermectina, essa pode ser outra hipótese possível para o tratamento, já que a hidroxicloroquina serviria como a primeira barreira para inibir a entrada do vírus, e a ivermectina reduziria a cópia do vírus. No entanto, trata-se de uma recomendação hipotética, pois atualmente não há estudos in vitro ou in vivo sobre o uso combinado dos dois medicamentos (VASQUES MAA, et al., 2020).

Em outro estudo propiciado por Nina PB, et al. (2020), diz que a relação do uso da hidroxicloroquina associada a um outro medicamento, a azitromicina, alguns pesquisadores observaram em um estudo multinacional, de coorte em rede e de série de casos autocontrolado um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em 30 dias quando o hidroxicloroquina (HCQ) consorciado em combinação com o Azitromicina (AZM). Concluindo-se que não tiveram evidências convincentes a favor e contra o uso de HCQ para tratamento da COVID-19, além disso, não é seguro usar HCQ em combinação com AZM (NINA PB, et al., 2020).

A cloroquina, um outro medicamento tem demonstrado superioridade contra o tratamento de controle em pacientes com SARS-CoV-2 com pneumonia, que melhorou as imagens radiográficas, promoveu o desaparecimento do vírus e encurtou o curso da doença, sem reações adversas graves. Em um estudo in vitro realizado na China com SARS-CoV-2, a cloroquina bloqueou a infecção por aumentar o pH endossômico e por interferir na glicosilação do receptor celular para o SARS-CoV-2 e os autores também levantam a possibilidade que a ação imunomoduladora do fármaco pode aumentar o efeito antiviral in vivo (CORTEGIANI FA, et al., 2020).

Diante disso, o Protocolo do Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong, no início do ano de 2020, passou a recomendar o uso de Fosfato de Cloroquinas para os pacientes diagnosticados com pneumonia SARS-CoV-2 leve, moderada ou severa, desde que não existisse contraindicações para a droga. No entanto, não foi esclarecido a metodologia utilizada para esta indicação (CORTEGIANI FA, et al., 2020).

Outra consideração em relação ao tratamento da COVID-19 está relacionada a combinação da HCQ com a CQ, onde a sua ineficácia foi comprovada com pesquisas feitas na Fundação Oswaldo Cruz, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, a Universidade do Estado do Amazonas e a Universidade de São Paulo, no qual as mesmas alocam que de acordo com estudo clínico de fase II, duplo-cego, evidenciaram que o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em indivíduos diagnosticados com Covid-19, podem resultar em toxicidades adversas se for usadas altas doses dos fármacos, e apesar de teoricamente em alguns ensaios clínico in vitro, a cloroquina e hidroxicloroquina demonstrarem resultados positivos, o uso em indivíduos com a COVID-19 podem resultar em mais danos do que benefícios (COLPANI V, et al., 2020).

Em uma outra combinação de tais fármacos, porém agora em associação com azitromicina, mostrou mais uma vez a inviabilidade dos mesmos, no qual Colpani V, et al. (2020), enfatiza que houve entendimento de

que o risco de desfechos cardiovasculares é moderado, quando se trata de arritmias, sendo esta potencializada com a associação dos 3 medicamentos.

Diante disso, possíveis indicações de tratamento analisadas em um estudo observacional prospectivo aberto (estudo pré-AndroCoV), usando Hcq em combinação com nitazoxanida e ivermectina: 400 mg de hidroxiclороquina / dia por 5 dias, nitazoxanida 500 mg, duas vezes, em um total de 6 dias ou ivermectina 0,2 mg / kg / dia por três dias consecutivos administrados quase aleatoriamente, combinados com azitromicina 500 mg / dia, por cinco dias consecutivos, adicionando opcionalmente vitamina C, vitamina D e zinco, além anticoagulantes e glicocorticoides na ocorrência de lesão pulmonar ou trombose (CADEGIANI FA, et al., 2020).

Além disso, os pacientes foram acompanhados por 60 dias e os seguintes parâmetros foram obtidos: um total de 585 participantes, sendo 270 mulheres e 305 homens. Entre eles, 159, 357 e 110 pacientes receberam hidroxiclороquina, nitazoxanida e ivermectina, respectivamente, e suas características basais e tempo de tratamento foram semelhantes. A duração da reação positiva RT PCR-SARS-CoV-2, a duração clínica da doença e a velocidade de recuperação dos três grupos foram semelhantes. Como resultado, dos 585 pacientes, nenhum foi hospitalizado, necessitou de ventilação mecânica ou faleceu e 1,5% dos pacientes ainda apresentavam sintomas após a recuperação (CADEGIANI FA, et al., 2020).

Portanto, quando usados 7 dias antes do início dos sintomas, hidroxiclороquina, nitazoxanida e ivermectina parecem ser igualmente eficazes para o resultado clínico geral de COVID-19 e maiores do que aqueles da população de COVID-19 não tratada (CADEGIANI FA, et al., 2020).

Outrossim, a Vitamina D também é um medicamento promissor, apesar de que não obtiveram evidências em relação a prevenção e/ou tratamentos da infecção por COVID-19, a mesma pode ser considerada uma hipótese possível por conta de dois mecanismos importantes, por ação anti-infecciosa e imunomoduladora, por melhorar as barreiras intercelulares estimulando a imunidade e inativa, e modulando a imunidade adaptativa. É importante lembrar que essa vitamina é essencial na redução de citocinas inflamatórias, sendo elas IL-2 e interferon gama (INF- γ). Por conta disso, os autores afirmam que há resultados positivos em estudos de infecções respiratórias, como influenza e coronavírus (MANSUR JL, et al., 2020).

Para mais, a vitamina pode ser um excelente "mecanismo de abordagem mecanicista por inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona", o que torna o uso desse medicamento importante como tratamento, já que o vírus SARS-CoV-2, causador do COVID-19, liga-se a enzima ECA2, o que deixa a angiotensina II disponível para causar danos, tornando essa inflamação exacerbada. Desse modo, a Vitamina D, inibe a atividade da ECA2 o que leva ao aumento da ACE2 e, conseqüentemente, a diminuição da angiotensina II (MANSUR JL, et al., 2020).

Como já discutido, diversos medicamentos já aprovados e seguros para o tratamento de outras doenças podem oferecer alternativa terapêutica de teste para pacientes com Covid19. Drogas com mecanismos antivirais têm sido testadas na literatura para a prevenção e tratamento da Covid-19, como o uso de interferon (IFN) (MEDEIROS FC, et al., 2020).

Os interferons pertencem à classe das citocinas, são glicoproteínas secretadas pelas células do sistema imunológico com o objetivo de combater elementos estranhos ao organismo, como parasitas e vírus, incluindo o Sars-CoV-2. Alguns estudos sugerem que o aumento de interferons no organismo humano, especialmente no início da infecção, pode diminuir os efeitos da Covid-19 e os danos à saúde, como já visto em tratamentos para outras doenças, como a esclerose múltipla e a hepatite C (FERREIRA LLG e ANDRICOPULO AD, 2020).

O Interferon β -1, especificamente, demonstrou em um estudo, que aplicou o cegamento nos participantes, já que um grupo recebeu o tratamento padrão com Hidroxiclороquina em seguida, Lopinavir-Ritonavir ou Atazanavir-Ritonavir e o outro recebeu apenas o IFN β -1a, via subcutânea, três vezes na semana, diferencial quando administrada de forma precoce, mesmo em pacientes mais graves, com ventilação mecânica, levando a uma maior taxa de sobrevivida. Desse modo, é nítido um aumento de sobrevivida significativa quando os pacientes recebem IFN β -1a, na fase inicial da doença (OLIVEIRA HP e SOUZA SP, 2020).

Ademais, na revisão produzida por Medeiros FC et al. (2020), relata que a profilaxia de interferon alfa associado a timosina, foi eficaz durante 28 dias para prevenção da equipe médica, e nenhum indivíduo desenvolveu infecção por SARS-Cov-2 durante 28 dias de segmento, porém não houve avaliação de outro grupo para comparar e avaliar a eficácia profilática. Portanto, deve-se ter cautela na interpretação desses resultados, antes da implementação na prática clínica e novos estudos com esboço adequado para avaliar a profilaxia do interferon (MEDEIROS FC, et al., 2020).

Além do mais, uma outra opção de tratamento analisada, além das que já foram citadas, a associação de Lopinavir-Ritonavir com Interferon β -1b teve efetividade contra MERS-Cov, na síndrome respiratória do Oriente Médio. Mas contra o novo coronavírus estudos foi analisada com pesquisas *in vitro*, com combinações distintas. Em um estudo se analisou a combinação de Lopinavir-Ritonavir associada com Ribavirina e Interferon β -1b, no tratamento de casos leves e moderados, que teve mais benefícios que apenas essa medicação isolada. Já em outro estudo, por 14 dias foi usado o tratamento padrão, que é oxigênio suplementar, antibiótico, ventilação não invasiva, e uso de Lopinavir-Ritonavir; após analisar esse período de tempo, foi perceptível que o Lopinavir-Ritonavir levou a média do tempo da melhora clínica diminuir 1 dia ao comparada com o tratamento padrão, mas não teve relação a melhora cínica do paciente (OLIVEIRA HP e SOUZA SP, 2020).

O plasma convalescente é uma outra opção de tratamento para a infecção por SARS-CoV-2, mas que ainda apresenta incertezas na sua utilização, pois estudos observacionais e pequenos ensaios randomizados sugerem melhores resultados em pacientes hospitalizadas com a COVID-19 em estado grave, se o plasma convalescente for administrado no início do curso da doença (LLOVERA MN e JIMÉNEZ MC 2021).

Já o estudo do ensaio clínico PLACID mostrou como resultados principalmente em pacientes hospitalizados com estado moderado, que a administração de plasma convalescente não resultou em uma redução na mortalidade ou progressão para doença grave, embora parecesse melhorar a resolução da falta de ar e fadiga além de ter levado a uma maior conversão negativa do RNA SARS-CoV-2. Com isso, nota-se a importância de mais estudos para chegar a um consenso sobre a utilização do plasma convalescente como opção de tratamento para pacientes com a COVID-19 (LLOVERA MN e JIMÉNEZ MC 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 por ser considerada uma doença nova, na atual conjuntura, não possui revisões sistemáticas que consolidem o verdadeiro potencial para o tratamento profilático dessa doença, o que se faz necessário mais ensaios clínicos randomizados para comprovar seus mecanismos de ação, riscos, efeitos adversos e contraindicações. Assim, com essas informações, os riscos à infecção por SARS-Cov-2 poderá ser evitado.

REFERÊNCIAS

1. ACINELLI AR, et. al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2020; 1678-4774.
2. BOULWARE DR, et. al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020; 6: 383.
3. CADEGANI FA, et al. Hydroxychloroquine, nitazoxanide and ivermectin have similar effects in early COVID-19 - a head-to-head comparison of the Pre-AndroCoV Trial. Research Square, 2020.
4. COHEN MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 — Searching for Evidence. New England Journal of Medicine, 2020; 6: 383.
5. COLPANI V, et al. 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. Rev. bras. ter. intensiva, 2020; 32-2.
6. CORRÊA VD, CORDEIRO M. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina/ hidroxiclороquina contra a COVID-19. “no magic bullet”. Physis, 2020; 30: 2.
7. CORTEGANI A, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of critical care, 2020; 57: 279-283.

8. DIHIBAR DP, et al. Post-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19, a myth or a reality? The PEP-CQ Study. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 6:56.
9. FALAVIGNA M, et al. 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. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2020; 2: 32.
10. FERREIRA LLG, ANDRICOPULO AD. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avançados. Estudos Avançados*, 2020; 34: 7-27.
11. FLORENCIA M, et al. Uso de plasma de convalescentes para tratamento de COVID-19 Historia y evidencia. *Editorial medicina Buenos Aires*, 2020; 80(Supl. III): 82-86.
12. GOMBART AF, et al. Uma revisão de micronutrientes e o sistema imunológico - trabalhando em harmonia para reduzir o risco de infecção. *Nutrients*, 2020; 12: 236.
13. HERNANDEZ AV, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med*, 2020; 173(4): 287-296.
14. JOYNER MJ, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *Medrxiv*, 2020.
15. LEI Y, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research*, 2021; 128: 9.
16. LLOVER MN, JIMENEZ MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 2021; (1): 40–56.
17. LYNGBAKKEN MN, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nature communications*, 2020; 58(1): 121-7.
18. MACHADO NAL, FERREIRA OB. Narrativas entre ciência e política no ativismo de cloroquina. *Psicologia & Sociedade*, 2020; 32.
19. MANSUR JL, et al. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*, 2020; 32(6): 267-277.
20. MEDEIROS CF, et al. Interferon para profilaxia e tratamento de COVID-19. *Oxford brazil ebm*, 2020; 3-59.
21. MEGA TA, et al. O resultado da hidroxicloroquina em pacientes tratados para COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. *Canadian Respiratory Journal*, 2020.
22. NINA PB, et al. Hydroxychloroquine as prophylaxis or treatment for COVID-19: What does the evidence say? *Indian Journal of Public Health*, 2020; 64(6): 125.
23. OLIVEIRA HP, SOUZA SP. Avanços no Tratamento da infecção por SARS-COV-2: Revisão sistemática de literatura. *Centro de ciências biológicas e da saúde (Universidade Cesumar Uniceumar)*, 2020.
24. TANG W, et al. Hidroxicloroquina em pacientes com doença coronavírus principalmente leve a moderada 2019: ensaio aberto, randomizado controlado. *South American Sciences*, 2020; 369.
25. VASQUES MAA, et al. Abordagem profilática da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19: sumário de evidências. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 2020.
26. WANG B, et al. Subcutaneous injection of IFN alpha-2b for COVID-19: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2020.
27. YAZDANY J, KIM AH. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. *Annals of Internal medicine*, 2020; 172(11): 754-755.