

HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA

HYDROXYCHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW

VITÓRIA BARRETO SALOMÃO^{1*}, VITÓRIA CARVALHO NEVES¹, LAURO SERAFIN NETO¹, ANA CAROLINA VALE CAMPOS LISBÔA², ANALINA FURTADO VALADÃO³

1. Acadêmicos do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Bióloga, bacharel e Mestre em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutora em Bioquímica pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP/SP). Docente do curso de Medicina e coordenadora do Núcleo de Apoio e Experiência Docente (NAPED) do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 3. Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Docente do curso de Medicina e Coordenadora de pós-graduação, pesquisa extensão, inovação e internacionalização (COPPEXI) do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil

* Rua João Patrício de Araújo, 130, Veneza 1, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. vitoriabsalomao94@gmail.com

Recebido em 11/08/2023. Aceito para publicação em 26/08/2023

RESUMO

A da COVID-19 suscitou a busca por medicamentos eficazes que limitem a propagação do SARS-CoV-2. Diversos ensaios clínicos buscaram avaliar o uso terapêutico da Hidroxicloroquina (HCQ) contra a infecção causada pelo vírus. O objetivo desse artigo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança do uso de HCQ, em estudos com diferentes configurações, para tratamento da COVID-19. O método utilizado foi o PRISMA, por meio de busca de ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2020 e 2022, em periódicos indexados na base de dados MEDLINE, na língua inglesa, resultando em 13 trabalhos selecionados para análise. Foram revisados os ensaios clínicos multicêntricos randomizados, que correspondem a 14.838 pacientes, cuja faixa etária variou entre 32 e 65 anos. O teste usado para a detecção do SARS-Cov-2 foi o padrão ouro RT-PCR. Os estudos apresentaram até 3 braços de estudo sendo estes: B1- grupo controle; B2- tratamento com HCQ isolada e B3- tratamento com HCQ em associação com outras drogas. Dos 13 estudos apenas 1 apresentou uma associação significativa do uso da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, entretanto esta foi para a piora do quadro clínico. Assim, conclui-se que a HCQ não revelou redução significativa na mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; hidroxicloroquina; tratamento; eficácia; ensaio clínico.

ABSTRACT

That of COVID-19 has prompted the search for effective drugs that limit the spread of SARS-CoV-2. Several clinical trials have sought to evaluate the therapeutic use of Hydroxychloroquine (HCQ) against the infection caused by the virus. The objective of this article was to carry out a systematic review to evaluate the efficacy and safety of using HCQ, in studies with different settings, for the treatment of COVID-19. The method used was PRISMA, through the search for randomized clinical trials, published between 2020 and 2022, in journals indexed in the MEDLINE database, in English, resulting in 13 papers selected for analysis.

Randomized multicenter clinical trials were reviewed, corresponding to 14,838 patients, whose age range varied between 32 and 65 years. The test used for the detection of SARS-Cov-2 was the gold standard RT-PCR. The studies presented up to 3 study arms, namely: B1- control group; B2- treatment with HCQ alone and B3- treatment with HCQ in association with other drugs. Of the 13 studies, only 1 showed a significant association with the use of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, however this was for the worsening of the clinical picture. Thus, it is concluded that HCQ did not reveal a significant reduction in mortality.

KEYWORDS: COVID-19; hydroxychloroquine; treatment; efficiency; clinical trial.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 tornou-se rapidamente uma das crises pandêmicas mais expressivas desde a gripe espanhola de 1918¹. Como consequência da maciça disseminação do patógeno, seguiu-se um rápido crescimento de doenças pulmonares em escala global causadas pela penetração de aerossóis no trato respiratório superior e nos pulmões². Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto de SARS-CoV-2 constituía uma emergência de saúde pública de interesse internacional^{3,4}.

Fez-se necessária a implantação de medidas para impedir o emergente crescimento do número de casos, e, conseqüentemente, diminuir o pico de demanda por serviços de saúde. Dessa forma, as orientações da OMS quanto à lavagem frequente das mãos com água e sabão e/ou sua higienização com álcool em gel, uso de máscaras em espaços públicos e distanciamento social começaram a fazer parte do cotidiano da população⁵.

Com o expressivo avanço da pandemia da COVID-19 e a intensificação das medidas protetivas, o impacto das emergências globais em saúde pública vai além das repercussões médicas, afetando indivíduos em diversos níveis sociais⁶.

Dado o ritmo acelerado das descobertas científicas

e os dados clínicos gerados pelo grande número de pessoas rapidamente infectadas pelo SARS-CoV-2, inicia-se uma crescente busca por evidências precisas para tratamentos médicos eficazes⁷. Como resultado, vários medicamentos existentes foram utilizados a fim de se gerenciar tal infecção. Entre essas terapias *off-label*, a Hidroxicloroquina (HCQ) ganhou destaque no cenário mundial como uma candidata promissora por limitar a replicação do vírus SARS-CoV-2 *in vitro* e seu baixo custo no mercado farmacológico^{8,9}.

Os análogos da cloroquina usados há décadas como um dos medicamentos primários e de maior sucesso contra a malária tornaram-se alvos de pesquisa para o tratamento da COVID-19⁷.

Após a publicação do estudo francês em junho de 2020, o qual apresentou eficácia da Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina, a HCQ ganhou notoriedade mundial como possível tratamento para a COVID-19^{9,10}. Dada a proporção da pandemia e a necessidade de terapias eficazes, revisões sistemáticas baseadas em artigos de relevância avaliaram os impactos da Hidroxicloroquina com relação aos tratamentos padrão ou placebo utilizados no meio hospitalar¹¹. Como resultado, o estudo francês Kupferschmidt *et al.*¹², (2020) foi retratado perante a comunidade científica um tempo depois por apresentar uma análise de dados enviesada que contraindicaram o uso da HCQ no tratamento da COVID-19.

Diante do contexto apresentado, fez-se necessária a realização e publicação de ensaios clínicos para se avaliar a real eficácia da HCQ. A análise com revisões sistemáticas em artigos de grande relevância desempenha um papel importante na avaliação do real impacto da HCQ com relação aos tratamentos padrão ou placebo utilizados no meio hospitalar. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a real eficácia e segurança do uso da HCQ para o tratamento da COVID-19 por meio de uma revisão sistemática dissertativa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática utilizando o método PRISMA, realizada por meio de uma busca de ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados entre 2020 e 2022 em periódicos indexados na base de dados MEDLINE, na língua inglesa. Após uma primeira análise por meio da leitura criteriosa do título e resumo, foi possível descartar os trabalhos que não apresentaram desfecho primário para especificar dados sobre a mortalidade e estudos ainda em fase de desenvolvimento no momento da busca (cujos descritores utilizados foram: “COVID-19”; “*hydroxychloroquine*”; “*treatment*” e “*efficacy*” e cujos filtros primários utilizados foram “Clinical Trial” e “humans” - foram eleitos quatorze trabalhos para a revisão sistemática. Apenas artigos com registro do estudo no ClinicalTrial (www.clinicaltrials.gov) ou no europeu (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) ou no chinês (<http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>) foram incluídos. A estratégia PICO utilizada para a

busca dos artigos foi: População (P) - pacientes com COVID-19 confirmada; Intervenção (I) - uso de Hidroxicloroquina; Controle (C) - tratamento padrão ou outros medicamentos em teste; Desfecho (D) - taxa de sobrevivência. Os dados utilizados para as análises dos artigos foram: desenho do estudo; dose de HCQ; desfecho primário; exame para confirmação da COVID-19; gravidade do quadro do paciente; tratamento ambulatorial ou hospitalar; presença de comorbidades; número de pacientes; média ou mediana da idade; porcentagem de: sexo masculino, pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com necessidade de suplementação com oxigênio. Além disso foram incluídos: terapia controle utilizadas; Risco Relativo (RR) ou OddsRatio (OR) de óbito; intervalo de confiança (IC) e o valor de P.

3. DESENVOLVIMENTO

O resultado da pesquisa retornou 597 (quinhentos e noventa e sete) artigos publicados no período de 2020 a 2022 com o descritor COVID-19. Após o uso dos filtros primários, “Clinical Trial” e “Humans” e utilizados os descritores para a busca: “COVID-19”; “*hydroxychloroquine*”; “*treatment*” e “*efficacy*”, 539 (quinhentos trinta e nove) artigos foram excluídos, restando 58 (cinquenta e oito) artigos elegíveis. Durante a próxima etapa de seleção, foi realizada a leitura do título e resumo. Aqueles trabalhos que não apresentavam dados quantitativos relacionados ao desfecho primário foram excluídos, sendo: 34 (trinta e quatro) por não abordarem dados sobre a eficácia da Hidroxicloroquina isolada, 2 (dois) que não apresentaram grupo controle, 2 (dois) estudos foram retratados perante a comunidade científica, 3 (três) por se encontrarem em fase de estudos, 1 (um) estudo não apresentou totalidade dos participantes testados com o RTq-PCR; e 1 (um) por ser escrito em Mandarim; totalizando 43 (quarenta e três) artigos excluídos (Figura 1).

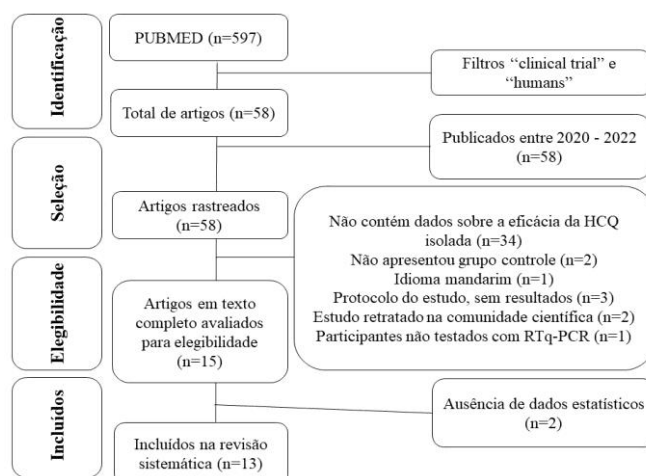


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA para a apresentação dos artigos do estudo.

Após a leitura completa dos 15 (quinze) artigos selecionados, 2 (dois) foram excluídos por não apresentarem dados estatísticos (OddsRatio, Risco Relativo e valor de P) relativos ao efeito da

Hidroxicloroquina nos pacientes infectados pela COVID-19. Assim, 13 (treze) trabalhos foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

4. RESULTADOS

Quadro 1. Comparativo dos ensaios clínicos randomizados.

Citação	Tipo de estudo*	Número de pacientes	% sexo masculino	Idade média ou mediana	Gravidade do quadro adotada pelo estudo
Tang <i>et al.</i> ¹³	ECR	150	55	46	L, M, G
Cavalcanti <i>et al.</i> ¹⁴	ECR	504	58	50	L, M
Chen <i>et al.</i> ¹	ECR	70	58	33	L, M
Self <i>et al.</i> ¹⁵	ECR	479	56	57	NE
Lyngbakken <i>et al.</i> ¹⁶	ECR	53	66	62	M, G
RECOVERY Collaborative Group <i>et al.</i> , 2020 ¹⁷	ECR	11.197	62	65	L, M
Réa-neto <i>et al.</i> ¹⁸	ECR	105	67	53	L, M, G
Reis <i>et al.</i> ¹⁹	ECR	685	45	53	L, M, G
Agusti <i>et al.</i> ²⁰	ECR	142	25	37	L
Byakika-kibwika <i>et al.</i> ²¹	ECR	105	72,4	32	L
Cardenas <i>et al.</i> ²²	ECR	214	75	42,6	G
Schwartz <i>et al.</i> ²³	ECR	147	55,4%	46,8	NE
Mitja <i>et al.</i> ²⁴	ECR	293	28,05	41,6	L

Citação	Comorbidades como critério de exclusão?	% UTI / suplementação O ₂	Tratamento hospitalar	Tratamento ambulatorial	Braços do estudo
Tang <i>et al.</i> ¹³	N	-	S	N	2
Cavalcanti <i>et al.</i> ¹⁴	S	42%	S	N	3
Chen <i>et al.</i> ¹	N	-	S	N	2
Self <i>et al.</i> ¹⁵	N	46,8	S	N	2
Lyngbakken <i>et al.</i> ¹⁶	N	37,7	S	N	2
RECOVERY Collaborative Group <i>et al.</i> , 2020 ¹⁷	N	60	S	N	2
Réa-neto <i>et al.</i> ¹⁸	S	51% hcg 49% padrão	S	S	2

Citação	Comorbidades como critério de exclusão?	% UTI / suplementação O ₂	Tratamento hospitalar	Tratamento ambulatorial	Braços do estudo
Reis <i>et al.</i> ¹⁹	S	-	S	S	3
Agusti <i>et al.</i> ²⁰	N	-	N	S	2
Byakika-kibwika <i>et al.</i> ²¹	S	-	N	S	2
Cardenas <i>et al.</i> ²²	S	65%	S	N	2
Schwartz <i>et al.</i> ²³	S	-	S	S	2
Mitja <i>et al.</i> ²⁴	S	-	N	S	2

Citação	Braço 1	Braço 2 (HCQ [mg/dia])	Braço 3	Desfecho primário
Tang <i>et al.</i> ¹³	TP	800	-	SC
Cavalcanti <i>et al.</i> ¹⁴	TP	800	AZT	QC
Chen <i>et al.</i> ¹	TP	400	-	SC
Self <i>et al.</i> ¹⁵	P	400	-	QC
Lyngbakken <i>et al.</i> ¹⁶	TP	800	-	SC
RECOVERY Collaborative Group <i>et al.</i> , 2020 ¹⁷	TP	400	-	QC
Réa-neto <i>et al.</i> ¹⁸	TP	400	-	QC
Reis <i>et al.</i> ¹⁹	P	400	LR	QC
Agusti <i>et al.</i> ²⁰	TP	400	-	SC
Byakika-kibwika <i>et al.</i> ²¹	TP	400	-	SC
Cardenas <i>et al.</i> ²²	P	200	-	QC
Schwartz <i>et al.</i> ²³	P	800	-	QC
Mitja <i>et al.</i> ²⁴	TP	800	-	SC

Citação	Comorbidades como critério de exclusão?	% UTI / suplementação O ₂	Tratamento hospitalar	Tratamento ambulatorial	Braços do estudo
Tang <i>et al.</i> ¹³	N	-	S	N	2
Cavalcanti <i>et al.</i> ¹⁴	S	42%	S	N	3
Chen <i>et al.</i> ¹	N	-	S	N	2
Self <i>et al.</i> ¹⁵	N	46,8	S	N	2

Citação	Comorbidades como critério de exclusão?	% UTI / suplementação O ₂	Tratamento hospitalar	Tratamento ambulatorial	Braços do estudo
Lyngbakken <i>et al.</i> ¹⁶	N	37,7	S	N	2
RECOVERY Collaborative Group <i>et al.</i> , 2020 ¹⁷	N	60	S	N	2
Réa-neto <i>et al.</i> ¹⁸	S	51% hcg 49% padrão	S	S	2
Reis <i>et al.</i> ¹⁹	S	-	S	S	3
Agusti <i>et al.</i> ²⁰	N	-	N	S	2
Byakika-kibwika <i>et al.</i> ²¹	S	-	N	S	2
Cardenas <i>et al.</i> ²²	S	65%	S	N	2
Schwartz <i>et al.</i> ²³	S	-	S	S	2
Mitja <i>et al.</i> ²⁴	S	-	N	S	2

N – Não; S – Sim; L,M,G – Leve, Moderado, Grave; NE – Não Especificado; TP – Tratamento Padrão; P – Placebo; AZT – Azitromicina; LR – Lopinavir/Ritonavir; QC – Quadro Clínico; SC – Soroconversão.

Caracterização dos participantes do estudo

O maior estudo avaliou 11.197 participantes (75,43%) e o menor estudo, 53 participantes (0,35%) (Quadro 1). A maioria dos trabalhos apresentou a faixa etária dos participantes em forma de média, que variou entre 32,9 e 65 anos, exceto em Reis *et al.*¹⁹, que indicaram a mediana da idade igual a 53 (18 - 94 anos).

A porcentagem de sexo masculino foi abordada em todos os trabalhos como presença majoritária com média corresponde a 58,31%, cuja variação está compreendida entre 25% e 75%. Apenas em 2 (dois) estudos houve maior presença feminina (55%) (Reis *et al.*¹⁹) e 75% (Agusti *et al.*²⁰) (Quadro 1). O sexo masculino foi apresentado como fator de risco para mortalidade por COVID-19, tendo como hipóteses justificáveis relativas às características do gênero com relação ao desempenho do sistema imunológico inato e adaptativo, visto que o sexo masculino possui números mais baixos de células T e diminuição da produção de células B, se comparados com o público feminino. Além disso, alguns genes reguladores imunológicos estão localizados no cromossomo X, portanto as mulheres possuem uma expressão mais alta desses genes²⁵.

Caracterização do diagnóstico e manejo

Atualmente, o RT-PCR é o padrão-ouro para a detecção de SARS-Cov-2 devido à sua capacidade de medir diretamente as partes genômicas virais, em vez dos biomarcadores secundários, como antígenos ou anticorpos. Em áreas onde a COVID-19 foi amplamente disseminada, um ou mais resultados

negativos do mesmo caso suspeito não descartam a infecção por SARS-CoV-2. Existem vários fatores que podem contribuir para um resultado negativo em um indivíduo infectado, incluindo: baixa qualidade da amostra, contendo pequenas quantidades de material do paciente; coleta precoce e tardia de amostras; amostras não manuseadas e/ou enviadas adequadamente; razões técnicas inerentes ao teste, como mutações virais ou inibição de PCR⁹. Dessa forma, todos os estudos optaram pela confirmação diagnóstica por Swabs nasofaríngeos usando o método RT-q PCR para confirmação diagnóstica.

Três artigos não mencionaram dados a respeito da suplementação de oxigênio. Dentre os demais, ao se comparar os estudos, observou-se grande variação da suplementação de oxigênio necessária para 11% a 60% dos pacientes.

Com relação à gravidade do quadro dos pacientes, 3 (três) estudos analisaram pacientes com quadro leve, moderado e grave. Dos 11 (onze) estudos restantes, 3 (três) estudos incluíram pacientes apenas com quadro leve, 1 (um) trabalho incluiu apenas pacientes considerados graves, 3 (três) incluíram pacientes classificados como leves a moderados, 1 (um) incluiu pacientes de nível moderado a grave e apenas 2 (dois) não especificaram a estratificação de nível de gravidade. Nesse sentido, é possível constatar o efeito do fármaco em diferentes estágios da doença, incluindo pacientes com quadros leves e moderados a graves. Os espectros são definidos da seguinte forma: pacientes sem pneumonia ou pneumonia leve são definidos como doença leve. Pacientes que apresentem dispneia, hipóxia ou mais de 50% de envolvimento pulmonar na imagem dentro de 24 a 48 horas são definidos como doença moderada. Por fim, a doença grave pode ser definida em casos de insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos. Em uma última análise, o risco individual de doença grave varia de acordo com a idade, comorbidades subjacentes e estado de vacinação. Além disso, diferentes variantes do SARS-CoV-2 foram associadas a riscos variados de doença grave²⁶.

Um dos pontos amplamente discutidos acerca da COVID-19 é a presença de comorbidades nos pacientes, que podem suscitar o aumento da taxa de mortalidade. Foi observado que 7 (sete) estudos adotaram a presença de comorbidades como critério de exclusão, sobretudo as relacionadas a doenças cardiovasculares, evidenciadas em todos os artigos. Além dos critérios supracitados, alguns trabalhos adotaram outras condições como fator de exclusão, sendo estas: gestantes ou lactentes; Diabetes Mellitus, doenças pulmonares; imunocomprometidos; história de transplante e obesidade. Os cinco estudos que não adotaram comorbidades como critérios de exclusão, apresentaram a possibilidade de avaliar a eficácia da Hidroxicloroquina em pacientes com patologias prévias e maior risco de mortalidade. Os mecanismos de ação envolvidos entre a infecção e a doença de base estão relacionados ao aumento da mortalidade entre os

pacientes. Uma das possíveis causas pode estar relacionada a doenças crônicas e à baixa imunidade, uma vez que ambas as situações prejudicam o funcionamento dos linfócitos, levando a uma deficiência da resposta imune²⁵.

A inflamação sistêmica causada pela doença e a ativação subsequente da cascata de coagulação são fatores que contribuem para o aumento do risco de surgimento de eventos tromboembólicos. A doença cardiovascular também foi altamente relatada entre os pacientes com COVID-19 e está associada a um aumento da taxa de mortalidade. Além disso, outras complicações, como miocardite; síndrome coronariana aguda; arritmia; choque cardiogênico e insuficiência cardíaca foram documentadas em pacientes com COVID-19 sem doença cardiovascular prévia. Isso demonstra um impacto significativo da infecção no sistema cardiovascular²⁷. Diabetes tipo 2 é uma doença multifatorial caracterizada por inflamação crônica e metabolismo prejudicado, resultando em maior suscetibilidade à infecção e em maior risco de desenvolver múltiplas comorbidades. A inflamação crônica em pacientes diabéticos aumenta sua suscetibilidade à hiperinsuflação e ao desenvolvimento de tempestade de citocinas, resultando em níveis de IL-6 e Proteína C reativa significativamente mais altos em pacientes diabéticos. Em segundo plano, a hiperglicemia pode prejudicar a resposta imune e aumentar o estresse oxidativo²⁷. Desse modo, a presença de comorbidades implica diretamente no aumento da gravidade dos pacientes e possível morte. Assim, a presença desse grupo nos trabalhos aumenta seu nível de segurança e confiabilidade.

A respeito da abordagem terapêutica, 7 (sete) artigos adotaram apenas tratamento hospitalar, 3 incluíram apenas pacientes em tratamento ambulatorial e 3 (três) adotaram ambas as modalidades. Vale destacar que em um ambiente com maior suporte para os pacientes, é possível realizar estudos de maior confiabilidade. Dessa forma, o tratamento hospitalar foi abordado em todos os artigos, para obter maior segurança e controle sobre o tratamento e suas repercussões. Na ausência de terapêuticas comprovadamente eficazes para o tratamento da COVID-19, o estudo Elavarasi *et al.*⁹, demonstrou uma significativa diminuição na replicação viral *in vitro*, tornando a HCQ uma possível terapia *off label* para o tratamento, que se apresentou como alternativa ao tratamento padrão, devido à gravidade dos parâmetros de mortalidade do cenário mundial.

Com relação à segurança da administração da HCQ, o principal risco destacado foi a toxicidade cardiovascular, na qual o banco de dados de farmacovigilância da OMS relatou 83 episódios de torsades de pointes ou outros tipos de taquicardia ventricular associados à HCQ. O efeito colateral mais comum foi o prolongamento do intervalo QT. Outros efeitos colaterais observados foram: confusão mental, retinopatia, diarreia, náusea ou vômito, rabdomiólise,

hipoglicemia, lesão renal aguda e elevação anormal da função hepática²⁸.

Vale destacar que os pacientes podem continuar em risco de eventos cardíacos ou outros eventos adversos e interações medicamentosas mesmo após a conclusão do tratamento, visto que os efeitos do fármaco podem durar mais de 40 dias²⁹.

No contexto de polifarmácia e condições comórbidas, como doenças cardíacas, recomenda-se a realização de um eletrocardiograma, especialmente naqueles pacientes que recebem outros medicamentos prolongadores do intervalo QT. Nesse contexto, uma medida para os médicos seria encaminhar os pacientes para onde possam ser cuidadosamente monitorados. Não é recomendado prescrever HCQ como profilaxia de rotina para infecção por COVID-19 no ambiente de atenção primária²⁹.

Caracterização dos braços e variáveis

Os artigos pesquisados apresentavam até 3 braços de estudo subdivididos na tabela 1, sendo Braço 1 (B1) o grupo controle, o qual recebeu tratamento com placebo e/ou tratamento padrão exposto de forma específica em dois artigos. Apenas 2 (dois) estudos, Abd-elsalam *et al.*³⁰ e Chen *et al.*¹, especificaram a terapêutica no B1, sendo administrada antibioticoterapia empírica, além de analgésicos, hidratação e oxigênio. Os grupos experimentais, Braço 2 (B2) e Braço 3 (B3), sendo B2 destinado ao grupo em tratamento com Hidroxicloroquina isolada, exposto na maioria dos artigos; e B3 onde foi analisado o uso de HCQ em associação com outras drogas, que esteve presente em apenas 2 trabalhos: em Cavalcanti *et al.*¹⁴ onde se associou a Hidroxicloroquina à Azitromicina e Reis *et al.*¹⁹, que utilizou Lopinavir-ritonavir®.

Houve divergência com relação à dosagem e duração terapêutica da HCQ. A maioria dos estudos optou por uma dose de ataque de 800 mg dividida em 2 tomadas no primeiro dia e nos dias subsequentes uma dose de manutenção de 400 mg dividida em duas tomadas somada ao tratamento padrão. O período do tratamento de manutenção também apresenta certa divergência entre os estudos, variando entre 5 dias e 3 semanas (Quadro 1).

O quadro clínico foi analisado de forma mais específica, abordando recuperação ou melhora do quadro clínico, hospitalização, necessidade de ventilação mecânica ou, o desfecho primário referente à mortalidade. A soroconversão negativa foi abordada em 6 dos 13 estudos em questão. Com relação ao intervalo de tempo entre a randomização e o desfecho primário, os artigos se dividiram em 3 prazos para a análise da soroconversão negativa, após 14, 28 e 90 dias.

O tratamento da COVID-19 visa, principalmente, o controle da função pulmonar, inflamação sistêmica e a restauração precoce da atividade fisiológica, uma vez que o risco de mortalidade resulta de uma falha no controle inicial do dano tecidual dentro de 24 a 48 horas da Síndrome da Angústia Respiratória (SDRA)

que pode resultar em inflamação autoperpetuada com subsequente perda da função orgânica. Portanto, o tratamento com antivirais é recomendado nos estágios iniciais da COVID-19, mas a terapêutica a base de Dexametasona® pode ser eficaz durante períodos de inflamação ativa que progride para SDRA³¹.

O desfecho primário abordado pelos trabalhos expressa o principal resultado obtido ao final do estudo que avaliou a eficácia da Hidroxicloroquina sobre os pacientes estudados. Os 7 (sete) artigos que utilizaram o quadro clínico como desfecho primário, abordaram os sintomas dos pacientes de acordo com os níveis de gravidade, expressando efetivamente a eficácia da HCQ sobre o óbito, visto que, apesar da soroconversão negativa ou declínio da carga viral, como abordado em 6 (seis) trabalhos, vários pacientes continuam lidando com as consequências da COVID-19 em tratamento intensivo e risco de vida, abordado como desfecho primário no estudo Recovery Collaborative Group *et al*¹⁷, que ressalta a mortalidade dos pacientes analisados dentro do período de 28 dias³². Assim, o desfecho primário que melhor avalia a qualidade do tratamento não é a negatividade do vírus, nem a redução da carga viral, mas a redução ou controle da gravidade dos sintomas e redução da mortalidade por este tratamento.

Para realizar a comparação do efeito da Hidroxicloroquina sobre os pacientes que receberam tratamento padrão/placebo (B2/B1), foram analisados os dados estatísticos disponibilizados pelos estudos.

Apenas o estudo Réa-neto *et al.*¹⁸, apresentaram o valor de $P=0,020$ ($< 0,05$), demonstrou uma associação significativa da HCQ no tratamento dos pacientes com COVID-19, entretanto com uma piora clínica; os demais estudos apresentaram valores de P acima de 0,05. Dessa forma, sem uma associação significativa da HCQ com o benefício clínico ou redução da carga viral, demonstrando maior confiabilidade sobre o efeito da Hidroxicloroquina nos pacientes estudados, o artigo Réa-neto *et al.*¹⁸, realizado em 2020, com 105 participantes, cerca de 0,78% da população de análise apresentou uma associação significativa do uso da HCQ com o quadro clínico dos pacientes, resultando em uma piora clínica.

Atualmente, numa visão retrospectiva de outros medicamentos testados para o tratamento da COVID-19, várias terapias médicas e farmacológicas, como: esteroides, antivirais, antagonistas de interleucina-6, anticorpos monoclonais e inibidores de quinase que estão sendo investigadas vêm demonstrando eficácias variáveis determinados subconjuntos de pacientes, conforme características dos mesmos³³.

O uso de esteroides, sobretudo a Dexametasona®, podem ser utilizados durante a inflamação ativa que evolui para a SDRA, diferentemente de terapias antivirais, em que seu uso é recomendado no estágio inicial da doença³¹. A Dexametasona® foi amplamente avaliada em pacientes com COVID-19, devido a ausência da sua atividade mineralocorticoide e efeito mínimo no equilíbrio de sódio e fluido, além de

evidências atuais que sugerem que os esteroides podem reduzir a mortalidade em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar. No entanto, não deve ser usada em pacientes que não necessitam de suplementação de oxigênio. Quanto aos esteroides inalatórios, não há comprovação de uma melhora significativa para os pacientes, sendo necessários mais estudos para melhor avaliação³⁴.

Tratamentos antivirais são discutidos atualmente, como o Remdesivir®, único antiviral recomendado pela National Institutes of Health (NIH) para pacientes hospitalizados e também pode ser usado em regime ambulatorial, embora não seja aprovado pela OMS devido a evidências limitadas³⁵.

Dados atuais sugerem que não há diferença significativa nos eventos adversos com o uso de antagonistas de IL-6, quando comparados com placebo ou tratamento padrão. Anticorpos monoclonais podem ser mais eficazes em pacientes não críticos do que em pacientes críticos e podem ser usados para prevenir infecção em pacientes de alto risco. Para pacientes com demanda aumentada de oxigênio e marcadores aumentados de inflamação, as diretrizes do NIH recomendam o uso de inibidores de quinase relacionados a esteroides. No caso de uso de antibióticos, os médicos devem considerar a cobertura fúngica em pacientes em ventilação mecânica prolongada, em cateteres invasivos ou em uso de esteroides. Os antibióticos devem ser iniciados em pacientes com infecções respiratórias bacterianas secundárias, conforme prescrito pelas diretrizes atuais de pneumonia adquirida no hospital ou associada à ventilação mecânica^{33, 36}.

A Profilaxia Tromboembólica Venosa (TEV) não apresenta benefício significativo na mortalidade em comparação com o tratamento padrão, assim como tratamentos controversos e experimentais, como a Hidroxicloroquina, Colchicina, plasma convalescente, famotidina, fluvoxamina, Ivermectina, suplementos vitamínicos e minerais (zinco, vitamina C ou D), não recomendados pela NIH devido aos estudos que não comprovaram sua eficácia contra a COVID-19^{33, 37, 38}. Dessa forma, não há tratamento específico para a COVID-19. Para quadros leves a moderados é indicado tratamento sintomático, mas em caso de (SDRA) e dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque, terapia e monitoramento precoces são recomendados³⁹.

Tendo em vista a ineficácia da HCQ comprovada no presente estudo, as abordagens mais concretas na redução da mortalidade, segundo Kim *et al.*⁴⁰, incluem o uso de Dexametasona®, bem como de Tocilizumab® ou Baricitinib® adjuvantes e um possível benefício clínico com Remdesivir®. Com base na patogênese da COVID-19, as abordagens que visam o próprio vírus (antivirais, imunidade passiva, interferons) apresentam maior eficácia no início da infecção, enquanto as abordagens que modulam a resposta imune podem ter mais impacto tardiamente. Além disso, seguindo a abordagem de recomendações de grupos especialistas

nos Estados Unidos, recomenda-se fortemente adesão em ensaios clínicos controlados, quando disponíveis⁴⁰.

Uma consideração prática adicional é que os recursos e a infraestrutura necessários para a administração das opções parenterais (anticorpos monoclonais, Remdesivir®, plasma convalescente de alto título) podem desviar recursos de outros esforços de atendimento à COVID-19 e podem favorecer o uso em populações com maior poder aquisitivo em detrimento do uso em comunidades com recursos limitados. É essencial que o acesso equitativo a todos os tratamentos da COVID-19 seja garantido⁴⁰.

5. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática foi realizada com o intuito de investigar a eficácia da hidroxiclolorquina no tratamento de pacientes diagnosticados laboratorialmente com SARS-Cov-2. Com relação aos efeitos da intervenção sobre os pacientes, nenhum ensaio clínico controlado apresentou benefício clínico para o paciente que usou HCQ. O único estudo que apresentou associação significativa demonstrou um malefício do uso do medicamento com aumento da mortalidade. Dessa forma, foi notório que o uso da hidroxiclolorquina, além de não ser eficaz no tratamento da COVID-19 por não reduzir a mortalidade causada por esse vírus, também provoca eventos adversos relacionados com piora clínica dos pacientes. Conclui-se, portanto, que a HCQ não deve ser utilizada no tratamento da COVID-19.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Chen C, Lin YC, Chen T, *et al.* A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One* 2020; 15(12).
- [2] Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020 Sep; 508:254-266.
- [3] Chen T, Wu D, Chen H, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *China: BMJ (Clinical research ed.)* 2020; 368.
- [4] Daou F, Abou-Sleymane G, Badro DA, *et al.* The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A narrative Overview of the Complex Life of COVID-19. *International journal of environmental research and public health* 2021; 18(3):955.
- [5] Oliveira WK, Duarte E, França GVA, *et al.* Como o Brasil pode deter o COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2020; 29(2):e2020044.
- [6] Saha K, Torous J, Caine ED, *et al.* Psychosocial Effects of the COVID-19 Pandemic: Large-scale Quasi-Experimental Study on Social Media. *J Med Internet Res*. 2020 Nov 24; 22(11):e22600.
- [7] Udupa A, Leverenz D, Balevic SJ, *et al.* Hydroxychloroquine and COVID-19: a Rheumatologist's Take on the Lessons Learned. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Jan 21;21(1):5.
- [8] Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr; 24(8):4539-4547.
- [9] Elavarasi A, Prasad M, Seth T, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine* 2020; 35(11):3308-3314.
- [10] Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul; 56(1):105949.
- [11] Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, *et al.* Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27(1):19-27.
- [12] Kupferschmidt K. Three big studies dim hopes that hydroxychloroquine can treat or prevent COVID-19. *Berlin, Germany. Science*. 2020 [acesso 04 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/three-big-studies-dim-hopes-hydroxychloroquine-can-treat-or-prevent-covid-19>
- [13] Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849.
- [14] Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(21):2041-2052.
- [15] Self WH, Semler MW, Leither LM, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 1; 324(21):2165-2176.
- [16] Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, *et al.* A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun*. 2020 Oct 20; 11(1):5284.
- [17] RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383(21):2030-2040.
- [18] Réa-Neto Á, Bernardelli RS, Câmara BMD, *et al.* An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Apr 27;11(1):9023.
- [19] Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, *et al.* Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1; 4(4):e216468.
- [20] Agustí A, Guillen E, Ayora A, *et al.* Efficacy and safety of hydroxychloroquine in healthcare professionals with mild SARS-CoV-2 infection: Prospective, non-randomized trial. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022 Jun-Jul; 40(6):289-295.
- [21] Byakika-Kibwika P, Sekaggya-Wiltshire C, Semakula JR, *et al.* Safety and efficacy of hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 among adults in Uganda: a randomized open label phase II clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 6; 21(1):1218.

- [22] Cardenas CH, Romero IT, Llamazares SR, *et al.* Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: a randomized controlled trial. *PLoS one* 2021; 16(9).
- [23] Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, *et al.* Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *CMAJ Open*. 2021 Jun 18; 9(2):E693-E702.
- [24] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6; 73(11):e4073-e4081.
- [25] Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC infectious diseases* 2021; 21(1):1-28.
- [26] McIntosh, M. COVID-19: Clinical features. *Uptodate*, 2022 [acesso 10 jun. 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=COVID&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- [27] Callender LA, Curran M, Bates SM, *et al.* The impact of pre-existing comorbidities and therapeutic interventions on COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020; 11:1991.
- [28] Menezes CR, Sanches C, Chequer FMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxiclороquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. *Journal of Health & Biological Sciences* 2020; 8(1):1-9.
- [29] Karia RH, Nagraj S, Gupta I, *et al.* Hydroxychloroquine: A review of its safety and efficacy in COVID-19. *J Family Med Prim Care*. 2021 Mar; 10(3):1124-1133.
- [30] Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2020; 103(4):1635.
- [31] Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, *et al.* Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition. *J Infect Chemother*. 2022 Jul; 28(7):875-883.
- [32] Mannucci PM, Nobili A, Tettamanti M, *et al.* Impact of the post-COVID-19 condition on health care after the first disease wave in Lombardy. *J Intern Med*. 2022 Sep; 292(3):450-462.
- [33] Long B, Chavez S, Carius BM, *et al.* Clinical update on COVID-19 for the emergency and critical care clinician: Medical management. *Am J Emerg Med*. 2022 Jun; 56:158-170.
- [34] Guerra MBA, Gonzalez-Lara MF, Roman-Montes CM, *et al.* Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec; 11(1):50-59.
- [35] Boglione L, Dodaro V, Meli G, *et al.* Remdesivir treatment in hospitalized patients affected by COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Journal of Medical Virology*, 2022.
- [36] Popp M, Stegemann M, Riemer M, *et al.* Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 22; 10(10):CD015025.
- [37] Gupta T, Thakkar P, Kalra B, *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of coronavirus disease 2019: Rapid updated systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 Mar; 32(2):e2276.
- [38] Mirahmadizadeh A, Semati A, Heiran A, *et al.* Efficacy of single-dose and double-dose ivermectin early treatment in preventing progression to hospitalization in mild COVID-19: A multi-arm, parallel-group randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respirology*. 2022 Sep; 27(9):758-766.
- [39] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada, 2020.
- [40] Kim YA, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. *Uptodate*, 2022 [acesso 30 aug. 2022] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=COVID%2019%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2