

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Lauro Serafin Neto

Vitória Barreto Salomão

Vitória Carvalho Neves

**HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19:
revisão sistemática**

IPATINGA

2022

Lauro Serafin Neto
Vitória Barreto Salomão
Vitória Carvalho Neves

**HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19:
revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior como requisito parcial para
aprovação no Curso de Medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa
Coorientadora: Prof. Dra. Analina Furtado Valadão

IPATINGA
2022

HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: revisão sistemática

Lauro Serafin Neto¹; Vitória Barreto Salomão¹, Vitória Carvalho Neves¹; Ana Carolina Vale Campos Lisboa²; **Analina Furtado Valadão**³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a pandemia causada pela doença COVID-19 tem suscitado a busca por medicamentos eficazes que limitem a propagação do SARS-CoV-2. Diversos ensaios clínicos buscaram avaliar o uso terapêutico da hidroxycloquina (HCQ) contra a infecção causada pelo vírus. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática dissertativa para avaliar a eficácia e segurança do uso de HCQ, em estudos com diferentes configurações, para tratamento da COVID-19. **Método:** trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática utilizando o método PRISMA, a qual foi realizada por meio de busca de ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados entre 2020 e 2021, em periódicos indexados na base de dados MEDLINE, na língua inglesa, resultando em 9 trabalhos selecionados para análise após critérios de inclusão e exclusão. **Desenvolvimento:** Foram revisados 9 ensaios clínicos multicêntricos randomizados que incluíram 13.437 pacientes cuja faixa etária variou entre 32 e 65 anos, dentre os quais a presença do sexo masculino foi majoritária. 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 medicamentoso com HCQ isolada e B3- tratamento com HCQ em associação com outras drogas. A necessidade da suplementação de oxigênio, gravidade do quadro, abordagem terapêutica e presença de comorbidades também foram avaliadas. Dos 9 estudos apenas 1 apresentou uma associação significativa do uso da hidroxycloquina no tratamento da COVID-19, entretanto esta foi para a piora do quadro clínico (P=0,020). Sendo assim, a qualidade da evidência foi classificada como baixa e não revelou redução significativa na mortalidade com o uso de HCQ. **Conclusão:** a eficácia da HCQ para COVID-19 foi inconsistente entre os estudos. Conclui-se que o uso da HCQ não revelou redução significativa na mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19. Hidroxycloquina. Tratamento. Eficácia. Ensaio Clínico.

Introdução

A COVID-19 tornou-se rapidamente uma das crises pandêmicas mais expressivas desde a gripe espanhola de 1918 (CHEN *et al.*, 2020). 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 pulmões (LOTFI; HAMBLIN; REZAEI, 2020). 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 (DAOU, 2021; CHEN *et al.*, 2020).

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 população (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Com o expressivo avanço da pandemia da COVID-19 e a intensificação das medidas protetivas, o impacto das emergências globais em saúde pública vão além das repercussões médicas, afetando indivíduos em diversos níveis sociais (SAHA *et al.*, 2020).

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 eficazes (UDUPA *et al.*, 2021). Como resultado, vários medicamentos existentes foram utilizados a fim de se gerenciar tal infecção. Entre essas terapias *off-label*, a hidroxiquina (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 (MEO; KLONOFF; AKRAM, 2020; YAO *et al.*, 2020).

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-19 (UDUPA *et al.*, 2021).

Após a publicação do estudo francês em Junho de 2020, o qual apresentou eficácia da hidroxiquina em associação com Azitromicina, a HCQ ganhou notoriedade mundial como possível tratamento para a COVID-19 (ELAVARASI *et al.*, 2020; GAUTRET *et al.*, 2020). Dada a proporção da pandemia e a necessidade de terapias eficazes, revisões sistemáticas baseadas em artigos de relevância avaliaram os impactos da hidroxiquina em relação aos tratamentos padrão ou placebo utilizados no meio hospitalar (FIOLET *et al.*, 2021). Como resultado, o estudo francês Kupferschmidt *et al.*, (2020) foi retratado perante a comunidade científica um tempo depois por apresentar uma análise de dados enviesada que contraindicou 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 desempenham um papel importante na avaliação do real impacto da HCQ em 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.

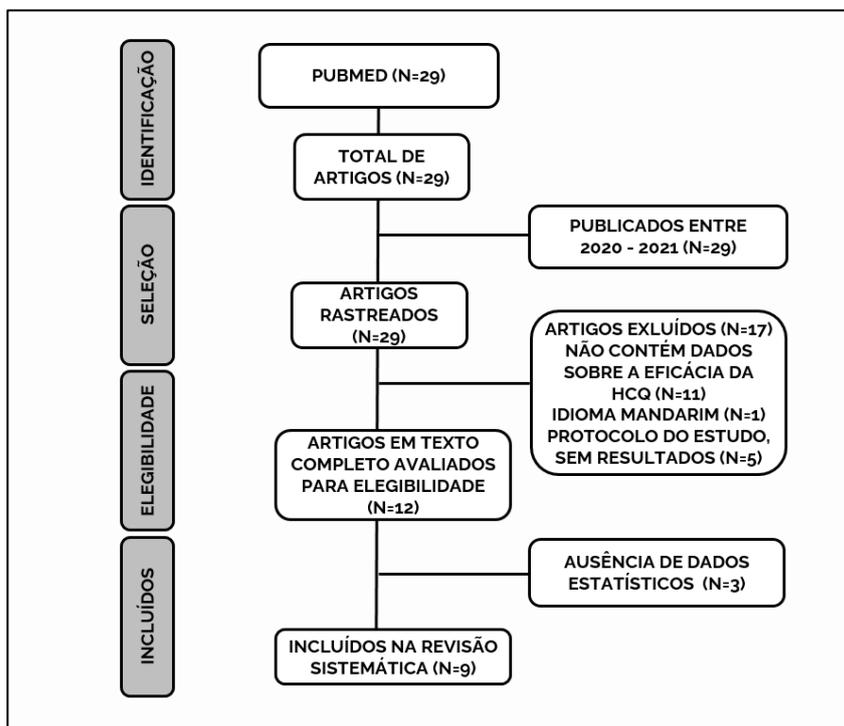
Método

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 2021 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 nove trabalhos para a revisão sistemática. Apenas artigos com registro do estudo no Clinical Trial (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 Odds Ratio (OR) de óbito; intervalo de confiança (IC) e o valor de P. Os fatores de impacto das revistas utilizadas neste trabalho estão presentes no Apêndice 1.

Desenvolvimento

O resultado da pesquisa retornou 415 artigos publicados no período de 2020 a 2021 com o descritor COVID-19. Após o uso dos filtros primários, “ClinicalTrial” e “Humans” e utilizados os descritores para a busca: “COVID-19”; “hydroxychloroquine”; “treatment” e “efficacy”, 386 artigos foram excluídos, restando 29 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: 5 por se encontrarem em fase de estudos; 11 por não abordarem dados sobre a eficácia da hidroxiclороquina e 1 por ser escrito em Mandarim; totalizando 17 artigos excluídos (Figura 1).

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



Após a leitura completa dos 12 artigos selecionados, 3 foram excluídos por não apresentarem dados estatísticos (OddsRatio, Risco Relativo e valor de P) relativos ao efeito da hidroxiclороquina nos pacientes infectados pela COVID-19. Assim, 9 trabalhos foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

Resultados

Os nove trabalhos incluídos para o estudo reuniram uma amostra de 13.437 pacientes. Os detalhes sobre o desenho do estudo: participantes, intervenções e resultados estão descritos no quadro a seguir (Quadro 1).

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** | Comorbidades como critério de exclusão?*** | % UTI / suplementação o- | Tratamento hospitalar*** | Tratamento ambulatorial*** | Braços do estudo | Braço 1# | Braço 2 (HCQ [mg/dia]) | Braço 3 (AZT / Lopinavir/ Ritonavir) # | Desfecho primário### | OR (IC) B2/B1 | OR (IC) B3/B1 | P B2/B1 | P B1/B3 |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------|------------------|------------------------|---|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------|----------|------------------------|--|----------------------|------------------|-----------------|---------|---------|
| TANG <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 150 | 55 | 46 | L, M, G | N | - | S | N | 2 | TP | 800 | - | SC | 0,85 (0,58-1,23) | - | 0,34 | - |
| ABD-ELSALAM <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 194 | 59 | 40 | L, M, G | S | 11,30% | S | S | 2 | TP | 400 | - | SC e QC | 0,82(0,24-2,79) | - | 0,77 | - |
| CAVALCANTI <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 504 | 58 | 50 | L, M | S | 42% | S | N | 3 | TP | 800 | AZT | QC | 1,21(0,69- 2,11) | 0,99(0,57-1,73) | 1,00 | 1 |
| CHEN <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 70 | 58 | 33 | L, M | N | - | S | N | 2 | TP | 400 | - | SC | - | - | 0,36 | - |
| SELF <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 479 | 56 | 57 | NE | N | 46,8 | S | N | 2 | P | 400 | - | QC | 1,02(0,73-1,42) | - | > 0,05 | - |
| LYNGBAKKEN <i>et al.</i> , 2020. | ECR | 53 | 66 | 62 | M, G | N | 37,7 | S | N | 2 | TP | 800 | - | SC | 1,1(1,40- 1,76) | - | 0,71 | - |
| RECOVERY COLLABORATIVE GROUP2020. | ECR | 11.197 | 62 | 65 | L, M | N | 60 | S | N | 2 | TP | 400 | - | QC | 1,09(0,97-1,23) | - | 0,15 | - |
| RÉA-NETO <i>et al.</i> , 2021. | ECR | 105 | 67 | 53 | L, M, G | S | 51% hcg 49% padrão | S | S | 2 | TP | 400 | - | QC | 2,47(1,15-5,30) | - | 0,02 | - |
| REIS <i>et al.</i> , 2021. | ECR | 685 | 45 | 53 | L, M, G | S | - | S | S | 3 | P | 400 | LR | QC | 0,91(0,82-1,02) | 1,0(40,94-1,16) | 0,95 | 0,95 |

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 (83,3%) e o menor estudo, 53 participantes (0,39%) (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.* (2021), 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 45% e 66,7%. Apenas em 1(um) estudo houve maior presença feminina (55%) (REIS *et al.*, 2021) (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 em 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 genes (DESSIE; ZEWOTIR, 2021).

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 PCR (MERAL; ELIF; KORIN, 2021). 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.

Em relação à gravidade do quadro dos pacientes, 5 estudos analisaram pacientes com quadro leve, moderado e grave. Dos 4 estudos restantes, 1 (um) trabalho incluiu

apenas pacientes considerados graves, 1 (um) incluiu pacientes classificados como leves moderados, 1 (um) incluiu casos moderados e 1 (um) não especificou a estratificação. 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 grave (MCINTOSH, 2022).

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 4 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 imune (DESSIE; ZEWOTIR, 2021).

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 cardiovascular (CALLENDER *et al.*, 2020). 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 susceptibilidade 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 oxidativo (CALLENDER *et al.*, 2020). 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, todos os artigos adotaram tratamento hospitalar. Entretanto, 3 desses estudos incluíram também pacientes em tratamento ambulatorial. 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 Yao *et al.* (2020), 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.

Em 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 diarreia, náusea ou vômito e lesão renal aguda. 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 dias (KARIA *et al.*, 2021).

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 primária (KARIA *et al.*, 2021).

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-elsalame *et al.* (2020) e Chen *et al.* (2020), 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.* (2020) onde se associou a hidroxicloroquina à azitromicina e Reis *et al.* (2021), que utilizou lopinavir-ritonavir.

Houve divergência em 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 3 dos 9 estudos em questão. Em 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 SDRA (IBEFUJI *et al.*, 2022).

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 artigos Cavalcanti *et al.* (2020), Réa-neto *et al.* (2021) e Self *et al.* (2020), 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 Abd-elsalame *et al.* (2020), Self *et al.* (2020), Reis *et al.* (2021) e Lyngbakken *et al.* (2020), 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 (2020), que ressalta a mortalidade dos pacientes analisados dentro do período de 28 dias (MANNUCCI *et al.*, 2022). 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.* (2020), 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.* (2020), 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.

Como os estudos são realizados com uma parcela da população, o intervalo de confiança presente em Réa-neto (2020), de $B2/B1=1,15-5,30$, determina que o verdadeiro efeito na população total está contido no intervalo. Seguindo a avaliação dos dados estatísticos do trabalho, o Odds Ratio (OR) indica quantas vezes mais a HCQ possui ou não um melhor resultado sobre o grupo com tratamento padrão/placebo. No artigo em questão, o $OR=2,47$ indicou que o grupo exposto ao tratamento com HCQ obteve mais chances de piora clínica, o que determinou a interrupção do estudo antes de atingir o tamanho planejado da amostra devido aos efeitos nocivos para os pacientes.

Atualmente, numa visão retrospectiva de outros medicamentos testados para o tratamento da COVID-19, várias terapias médicas e farmacológicas, como: esteróides, antivirais, antagonistas de interleucina-6, anticorpos monoclonais e inibidores de quinase que estão sendo investigadas vêm demonstrando eficácias variáveis em determinados subconjuntos de pacientes, conforme características dos mesmos (LONG *et al.*, 2022).

O uso de esteróides, 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 doença (IBE *et al.*, 2022). 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 esteróides 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 esteróides inalatórios, não há comprovação de uma melhora significativa para os pacientes, sendo necessários mais estudos para melhor avaliação (GUERRA *et al.*, 2022).

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 limitadas (BOGLIONE *et al.*, 2022).

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 também 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 esteróides. No caso de uso de antibióticos, os médicos devem considerar a cobertura fúngica em pacientes em ventilação mecânica prolongada, em catéteres invasivos ou em uso de esteróides. 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 (POPP *et al.*, 2021; LONG *et al.*, 2022).

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 (LONG *et al.*, 2022; GUPTA *et al.*, 2022; MIRAHMADIZADEH *et al.*, 2022). 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 recomendados (BRASIL, 2020).

Tendo em vista a ineficácia da HCQ comprovada no presente estudo, as abordagens mais concretas na redução da mortalidade, segundo o Uptodate 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 disponíveis (KIM; GANDHI, 2022).

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 garantido (KIM; GANDHI, 2022).

Conclusão

Esta revisão sistemática foi realizada com o intuito de investigar a eficácia da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes diagnosticados laboratorialmente com SARS-Cov-2. Em relação aos efeitos da intervenção sobre os pacientes, dos 9 estudos analisados, 8 não apresentaram dados consistentes acerca da eficácia da 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 hidroxicloroquina, 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. Concluindo-se portanto, que a HCQ apesar de promissora é uma droga que não deve ser utilizada no tratamento da COVID-19. Por fim, não foram identificados benefícios em desfechos clinicamente relevantes de eficácia e ainda há possibilidade de maior risco de eventos adversos com o uso desses medicamentos.

HYDROXYCHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF COVID-19: literature review

Abstract

Introduction: The pandemic caused by the disease COVID-19 has given rise to the search for effective drugs that limit the spread of SARS-CoV-2. Several clinical trials sought to evaluate the therapeutic use of hydroxychloroquine (HCQ) against infection caused by the virus. **Objective:** to carry out a systematic dissertation review to assess the efficacy and safety of the use of HCQ, in studies with different settings, for the treatment of COVID-19. **Method:** this is a systematic review research using the PRISMA method, which was carried out by searching randomized and controlled clinical trials, published between 2020 and 2021, in journals indexed in the MEDLINE database, in English, resulting in 9 works selected for analysis after inclusion and exclusion criteria. **Development:** We reviewed 9 multicenter randomized clinical trials that included 13,437 patients aged between 32 and 65 years, among which the majority of men were male. The test used for the detection of SARS-Cov-2 was the gold standard RT-PCR. The studies had up to 3 study arms, these being: B1- control group; B2- drug treatment with HCQ alone and B3- treatment with HCQ in association with other drugs. The need for oxygen supplementation, severity of the condition, therapeutic approach and presence of comorbidities were also evaluated. Of the 9 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 condition ($P=0.020$). Therefore, the quality of the evidence was classified as low and did not reveal a significant reduction in mortality with the use of HCQ. **Conclusion:** The effectiveness of HCQ for COVID-19 was inconsistent across studies. It is concluded that the use of HCQ did not reveal a significant reduction in mortality.

Keywords: COVID-19. Hydroxychloroquine. Treatment. Efficiency. Clinical Trial.

Referências

- ABD-ELSALAM, S.; ESMAIL, E. S.; KHALAF, M.; ABDO, E. F.; MEDHAT, M. A.; GHAFAR, M. S. A. E. *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 103, n. 4, p. 1635, 2020.
- AL-BARI, M. A. A. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. **Pharmacology research & perspectives**, v. 5, n. 1, 2017.
- BOGLIONE, L.; DODARO, V.; MELI, G.; ROSTAGNO, R.; POLETTI, F.; MOGLIA, R. *et al.* Remdesivir treatment in hospitalized patients affected by COVID-19 pneumonia: A case-control study. **Journal of Medical Virology**, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada**, 2020.
- CALLENDER, L. A.; CURRAN, M.; BATES, S. M.; MAIRESSE, M.; WEIGANDT, J.; BETTS, C. J. The impact of pre-existing comorbidities and therapeutic interventions on COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1991, 2020.
- CAVALCANTI, A. B.; ZAMPIERI, F. G.; ROSA, R. G.; AZEVEDO, L. C. P.; VEIGA, V. C.; AVEZUM, A. *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 2020.
- CHEN, C.; LIN, Y. C.; CHEN, T.; TSENG, T.; WONG, H.; KUO, C. *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**, v. 15, n. 12, p. e0242763, 2020.
- CHEN, T.; WU, D.; CHEN, H.; YAN, W.; YAN, D.; CHEN, G. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **China: BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, 2020.
- DAOU, F.; ABOU-SLEYMANE, G.; BADRO, D. A.; KHANAFER, N.; TOBAIQY, M.; AL FARAJ, A. *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**, v. 18, n. 3, p. 955, 2021.
- DESSIE, Z. G.; 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**, v. 21, n. 1, p. 1-28, 2021.

ELAVARASI, A.; PRASAD, M.; SETH, T.; SAHOO, R. K.; MADAN, K.; NISCHAL, N. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of general internal medicine**, v. 35, n. 11, p. 3308-3314, 2020.

FIOLET, T.; GUIHUR, A.; REBEAUD, M. E.; MULOT, M.; PEIFFER-SMADJA, N.; MAHAMAT-SALEH, Y.
Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 27, n. 1, p. 19-27, 2021.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.; PAROLA, P.; HOANG, V.T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GUERRA, B. A. M.; LARA, M. F. G.; MONTES, C. M. R.; TORRES, K. M. T.; FIERRO, F. E. D.; LOPEZ, S. R. *et al.* Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. **Emerging microbes & infections**, v. 11, n. 1, p. 50-59, 2022.

GUPTA, T.; THAKKAR, P.; KALRA, B.; KANNAN, S. Hydroxychloroquine in the treatment of coronavirus disease 2019: Rapid updated systematic review and meta-analysis. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 2, p. e2276, 2022.

IBE, Y.; ISHIGO, T.; FUJII, S.; FUJIYA, Y.; KURONUMA, K.; TSUGAWA, T. *et al.* Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 7, p. 875-883, 2022.

KARIA, R. H.; NAGRAJ, S.; GUPTA, I.; BARUA, A.; KAUR, N.; SINGH, H.
Hydroxychloroquine: A review of its safety and efficacy in COVID-19. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 3, p. 1124, 2021.

KIM, Y. A.; GANDHI, R. T. COVID-19: Management in hospitalized adults. **Uptodate**, 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>. Acesso em: 30 de agosto de 2022.

KUPFERSCHMIDT, K. Three big studies dim hopes that hydroxychloroquine can treat or prevent COVID-19. Berlin, Germany. **Science**. 2020. Disponível em: <<https://www.science.org/content/article/three-big-studies-dim-hopes-hydroxychloroquine-can-treat-or-prevent-covid-19>>. Acesso em: 04 de abril de 2022.

- LONG, B.; CHAVEZ, S.; CARIUS, B. M.; BRADY, W. J.; LIANG, S. Y.; KOYFMAN, A. *et al.* Clinical update on COVID-19 for the emergency and critical care clinician: Medical management. **The American Journal of Emergency Medicine**, 2022.
- LOTFI, M.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **International journal of clinical chemistry**, v. 508, p. 254-266, 2020.
- LYNGBAKKEN, M. N.; BERDAL, J.; ESKESEN, A.; KVALE, D.; OLSEN, I. C.; RUEEGG, C. S. *et al.* A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 2020.
- MANNUCCI, P. M.; NOBILI, A.; TETTAMANTI, M.; D'AVANZO, B.; GALBUSSERA, A. A.; REMUZZI, G. *et al.* Impact of the post-COVID-19 condition on health care after the first disease wave in Lombardy. **Journal of Internal Medicine**, 2022.
- MCINTOSH, M. COVID-19: Clinical features. **Uptodate**, 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>. Acesso em: 10 junho de 2022.
- MEO, S. A.; KLONOFF, D. C.; AKRAM, J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, p. 4539-4547, 2020.
- MERAL, Y.; ELIF, F.; KORIN, G. O.; COVID-19 Diagnosis - A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 2021.
- MIRAHMADIZADEH, A.; SEMATI, A.; HEIRAN, A.; EBRAHIMI, M.; HEMMATI, A.; KARIMI, M. *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.
- OLIVEIRA, W. K.; DUARTE, E.; FRANÇA, G. V. A.; GARCIA, L. P. *et al.* Como o Brasil pode deter o COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, p. e2020044, 2020.
- POPP, M.; STEGEMANN, M.; RIEMER, M.; METZENDORF, M.; ROMERO, C. S.; MIKOLAJEWSKA, A. *et al.* Antibiotics for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2021.
- RÉA-NETO, A.; BERNARDELLI, R. S.; CÂMARA, B. M. D.; REESE, F. B.; QUEIROGA, M. V. O.; OLIVEIRA, M. C. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2030-2040, 2020.

REIS, G.; SILVA, E. A. S. M.; SILVA, D. C. M.; THABANE, L.; SINGH, G. *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 network open**, v. 4, n. 4, p. e216468-e216468, 2021.

SAHA, K.; TOROUS, J.; CAINE, E.; CHOUDHURY, M. Psychosocial effects of the COVID-19 pandemic: large-scale quasi-experimental study on social media. **Journal of medical internet research**, v. 22, n. 11, p. e22600, 2020.

SELF, W. H.; SEMLER, M. W.; LEITHER, L. M.; CASEY, J. D.; ANGUS, D. C.; BROWER, R. G. *et al.* Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020.

TANG, W.; CAO, Z.; HAN, M.; WANG, Z.; CHEN, J.; WU, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **bmj**, v. 369, 2020.

UDUPA, A.; LEVERENZ, D.; BALEVIC, S. J.; SADUN, R. E.; TARRANT, T. K.; ROGERS, J. L. Hydroxychloroquine and COVID-19: a Rheumatologist's Take on the Lessons Learned. **Current allergy and asthma reports**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; CUI, C.; HUANG, B.; NIU, P. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of general internal medicine**, v. 71, n. 15, p. 732-739, 2020.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. Covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 75, n. 7, p. 1667-1670, 2020.

APÊNDICE 1

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

| Título da Revista | Fator de impacto |
|---|-------------------------|
| BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS | 10.610 |
| BMC INFECTIOUS DISEASES | 8.775 |
| BMJ OPEN | 44.453 |
| CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION | 7.622 |
| COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS | 7.890 |
| CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS | 4.806 |
| CYTOKINE & GROWTH FACTOR REVIEWS | 7.638 |
| EMERGING MICROBES & INFECTIONS | 7.163 |
| EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE | 1.377 |
| EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES | 3.111 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL CHEMISTRY | 7.292 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH | 3.390 |
| JAMA INTERNAL MEDICINE | 18.652 |
| JAMA NETWORK OPEN | 5.031 |
| JOURNAL OF DRUG TARGETING | 5.121 |
| JOURNAL OF FAMILY MEDICINE AND PRIMARY CARE | 6.429 |
| JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE | 6.985 |
| JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE | 5.128 |
| JOURNAL OF INFECTION AND CHEMOTHERAPY | 2.065 |

| | |
|---|--------|
| JOURNAL OF MEDICAL INTERNET RESEARCH | 5.175 |
| JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY | 2.327 |
| JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE | 13.068 |
| NATURE COMMUNICATIONS | 12.121 |
| NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE | 74,699 |
| PHARMACOLOGY RESEARCH & PERSPECTIVES | 2.052 |
| PLOS ONE | 2.740 |
| RESPIROLOGY | 6.424 |
| SCIENTIFIC REPORTS | 3.998 |
| THE AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE | 2.469 |
| THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE | 12.121 |
| THE BMJ | 39.890 |