

Terapias imunossupressoras no tratamento de COVID-19: uma revisão integrativa da literatura

Immunosuppressive therapies treatments for COVID-19: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n1-288

Recebimento dos originais: 12/01/2021

Aceitação para publicação: 25/02/2021

Ana Beatriz Souza Machado

Graduação em medicina

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: anabeatriz_sm@live.com

Amanda Fonseca Alves

Graduação em medicina

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: amandafonseca28@outlook.com

Hállefy Ribeiro Araújo

Graduação em medicina

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: hallefyaraujo@gmail.com

Jhenifer Ferreira Barros

Graduação em medicina

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: jheniferfbarros@hotmail.com

Luana Sertão Felipe Teixeira

Graduação em medicina

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: luanasertao_09@hotmail.com

Rodrigo Scaliante de Moura

Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: avenida universitária Km 3,5, cidade universitária, Anápolis-GO.

E-mail: rodrigoscariant@gmail.com

RESUMO

O atual cenário pandêmico, provocado pelo SARS-CoV-2, propiciou uma busca por tratamentos para combater a COVID-19. Como o avanço da doença está relacionado com um quadro inflamatório grave, grande parte dos medicamentos em estudo estão relacionados direta ou indiretamente com mecanismos de imunossupressão. O objetivo dessa revisão integrativa da literatura foi descrever as alternativas imunossupressoras para a COVID-19. A busca foi realizada nos bancos de dados do *PubMed* e LILACS por estudos que abrangiam ensaios clínicos relacionados a terapias imunossupressoras primárias ou secundárias e sua efetividade no combate ao Coronavírus. À vista disso, os tratamentos de ação primária mostraram-se promissores quanto a redução do tempo de internação, uso de ventilação mecânica e minimização dos efeitos da cascata de inflamação gerados pela COVID-19. Contudo, a mortalidade hospitalar foi mais pronunciada em pacientes graves que estavam em uso de corticosteroides do que aqueles que não fizeram uso da medicação. Outrossim, o uso das drogas de ação secundária mostrou-se pouco eficaz no combate ao vírus. Por fim, diante das análises apresentadas neste trabalho, conclui-se que a ação imunossupressora dos tratamentos estudados possuem caráter animador no combate a COVID-19.

Palavras-chave: Infecções por Coronavirus, Fatores Imunológicos, Síndrome Respiratória Aguda Grave, Pandemias.

ABSTRACT

The current pandemic scenario, caused by SARS-CoV-2 has led to a search for treatments against COVID-19. Considering that the progress of the disease is related to a severe inflammatory condition, most of the drugs analyzed in studies are directly or indirectly related to immunosuppression mechanisms. The aim of this integrative review of the scientific literature was to describe the immunosuppressive alternatives for COVID-19. The search was carried out in the PubMed and LILACS databases for studies that included clinical trials related to primary or secondary immunosuppressive therapies and their effectiveness in combating Coronavirus. Regarding treatments with primary immunosuppressive action have shown promising results in terms of reducing the length of hospital staying, using mechanical ventilation and minimizing the effects of the inflammation cascade generated by COVID-19.

However, hospital mortality was more pronounced in critically ill patients who were using corticosteroids than those who did not use the medication. Furthermore, the use of secondaryacting drugs proved to be ineffective in combating the virus. Finally, on account of the analyzes presented in this work, it's concluded that the immunosuppressive action of the studied treatments has an encouraging character in combating COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections, Immunologic Factors, Betacoronavirus, Pandemics.

1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma patologia causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (Sars-Cov-2), que faz parte da família *Coronaviridae*. Esta é uma família de vírus responsáveis por infecções respiratórias, sendo que, até o presente momento, são sete coronavírus conhecidos: alfa coronavírus humano 229E (HCoV-229E) e alfa coronavírus humano NL63 (HCoV-NL63), beta coronavírus humano OC43 (HCoV-

OC43) e beta coronavírus humano HKU1 (HCoV-HKU1), coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o SARS-CoV-2¹.

Os coronavírus são vírus de RNA de polaridade positiva, envelopados e não segmentados. Em geral, infectam diferentes espécies de animais e raramente são capazes de infectar os humanos e constituem uma cadeia de transmissão de infecção. Entretanto, há três vírus que não se encaixam nesse padrão, o SARS-Cov, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2².

Os primeiros casos de SARS-CoV-2 (Covid-19) foram registrados na província de Wuhan, China no início do mês de dezembro de 2019, e apresentaram relação com um mercado de frutos do mar da região. Somando a isso, o fato da estrutura genética do SARS-CoV-2 ser semelhante ao do SARS, acredita-se que o morcego tenha sido hospedeiro intermediário do vírus, assim como do SARS. Além disso, a sequência genômica do SARS-CoV-2 é 96,2% idêntica ao coronavírus RaTG13 (CoV-RaTG13) de morcegos².

Diante desse cenário, marcado por uma infecção respiratória de rápido contágio, a Organização Mundial da Saúde³ declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença Covid-19 era uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Em 11 de março de 2020, foi dado o caráter de Pandemia. Neste período, segundo Senhoras⁴, já eram mais de 20 países afetados e nos meses de agosto e setembro de 2020, de 193 países do mundo, apenas 10 não foram atingidos⁵.

Por se tratar de uma infecção respiratória, os sintomas comuns da Covid-19, pela OMS, são febre, cansaço, tosse seca, dor de garganta e congestão nasal, podendo evoluir para lesões pulmonares agudas, pneumonias e insuficiência respiratória. De acordo com Chen *et al.*⁶, o avanço do acometimento pulmonar está relacionado com o aumento da síntese de citocinas e quimiocinas como interleucina-2 (IL-2), interleucina-7 (IL-7), interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator estimulador de colônias (CSF), proteína 10 induzida por interferon gama (IP10), proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP1) e proteína inflamatória 1-alfa dos macrófagos (MIP1 α). Dessa forma, grande parte dos medicamentos em estudo para o tratamento da Covid-19 estão relacionados diretamente ou indiretamente com mecanismos de imunossupressão, como anti-inflamatórios, corticoides ou imunomoduladores e mesmo drogas antibióticas e antimaláricos. Alguns medicamentos com ação antiviral podem agir

de diversas formas, desde a inibição da síntese do RNA viral até a inibição da síntese proteica e inibição de montagem dos capsídeos⁷.

Por fim, o objetivo do presente trabalho é descrever as possibilidades de tratamento para a doença Covid-19 com base em drogas que apresentem efeito imunossupressor.

2 METODOLOGIA

Este estudo tem como característica ser uma revisão da literatura do tipo integrativa e descritiva. Desse modo, foram seguidas as seguintes etapas para a construção da revisão: identificação do tema, seleção da questão de pesquisa, coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, seleção da amostra e, por fim, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa com interpretação, exposição e discussão dos resultados.

A questão norteadora da pesquisa foi: Quais os possíveis tratamentos com base em imunossupressão para a Covid-19 avaliados ou em avaliação por ensaios clínicos?

Para responder esse questionamento, inicialmente uma coleta por artigos científicos ocorreu em agosto de 2020, no banco de dados do US National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), sendo que o primeiro critério de inclusão foi utilizado nesse momento: os trabalhos serem ensaios clínicos. Isso resultou em 106 documentos encontrados (Figura 1). Posteriormente, no mesmo período, foi realizada outra busca por estudos que atendessem o mesmo critério de inclusão, mas agora utilizando as informações do Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), local em que foram localizados 159 artigos (Figura 2). Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados nas buscas textuais foram: Coronavirus infections, Coronavirus.

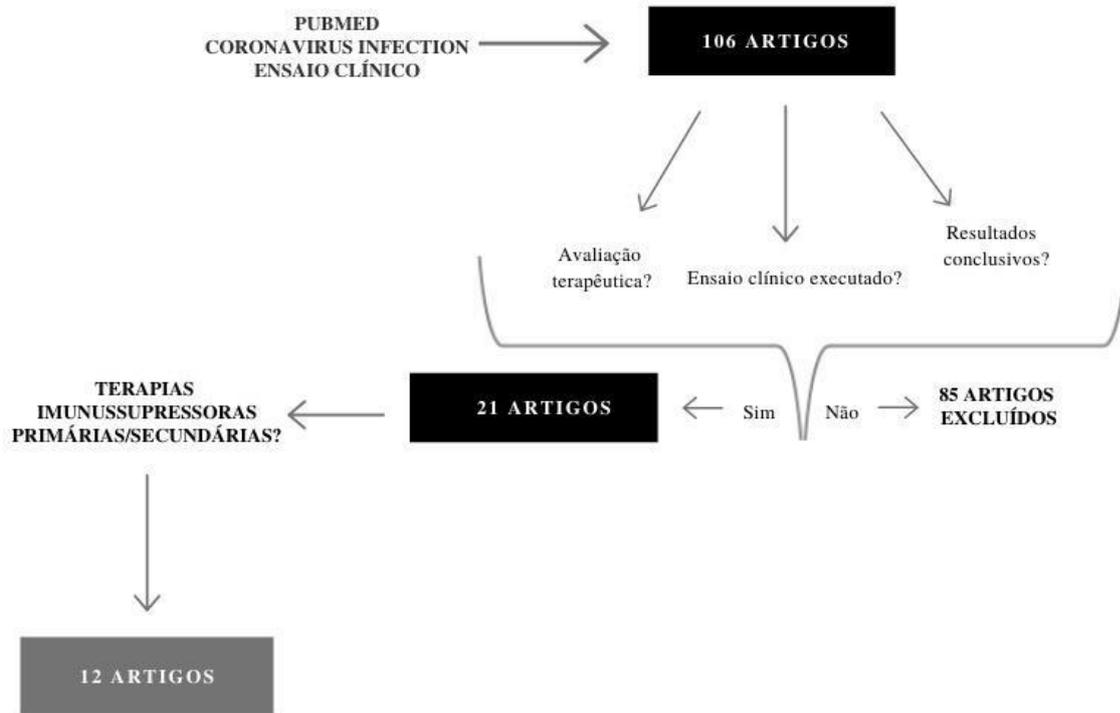


Figura 1: Fluxograma da sistematização da busca no banco de dados PubMed
Fonte: os autores, 2020

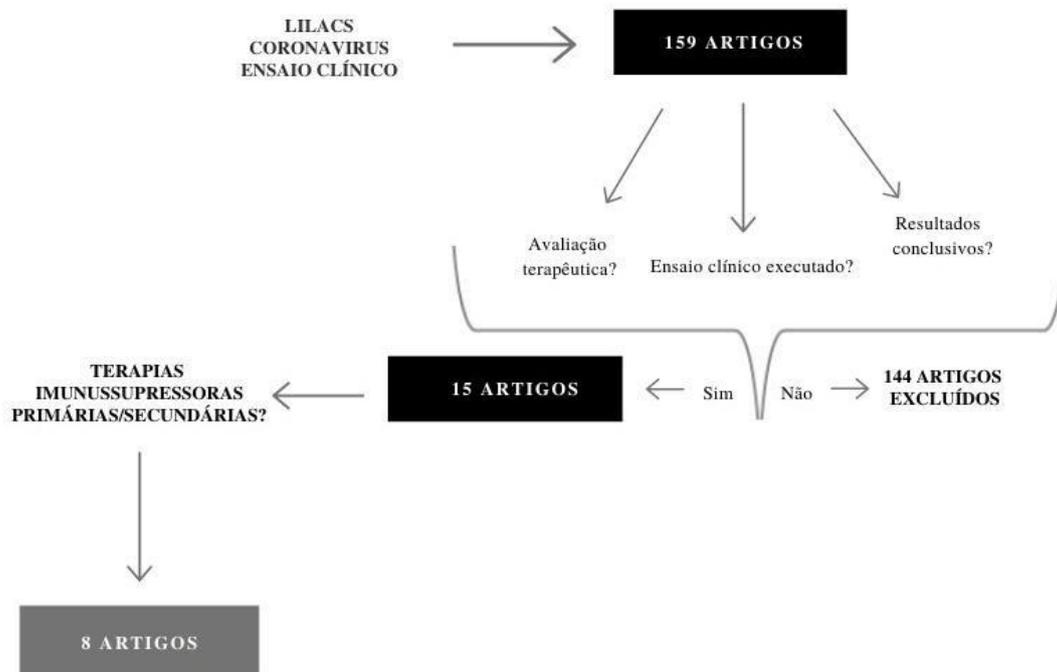


Figura 2: Fluxograma da sistematização da busca no banco de dados LILACS
Fonte: os autores, 2020

Os 106 artigos coletados no PubMed passaram por uma leitura inicial, mais especificamente de seus resumos e objetivos, a fim de selecionar aqueles que eram estudos colocados em prática para a inclusão. Os critérios de exclusão nessa situação foram: não estar relacionado diretamente com a Covid-19, mas sim com o momento da Pandemia, tanto na questão social, quanto no tratamento de outras patologias que padeciam com a crise sanitária do mundo; estarem em língua não dominada pelos autores dessa revisão integrativa, como o chinês; trabalhos que eram editoriais ou carta ao leitor e por fim, aqueles que não tinham financiamento. Dessa forma, restaram 69.

Os 69 artigos restantes passaram por uma releitura para a escolha daqueles que investigaram alternativas para o tratamento da Covid-19, sendo excluídos os que faziam referência a profilaxia por meio das vacinas. Foram incluídos 31, os quais passaram por um crivo no que concerne à apresentação de resultados conclusivos. Diante disso, foram definidos 21 artigos do PubMed em língua inglesa para análise mais abrangente.

A partir desse número, a busca no banco de dados do LILACS foi para acrescentar estudos que tivessem as mesmas características anteriormente citadas para a inclusão. Por isso, de 159 artigos, apenas 15 foram escolhidos. Entretanto, após observação mais detalhada, dos 36 artigos de ambos os bancos de dados, foram selecionados somente aqueles relacionados a terapias utilizando fármacos com características imunossupressoras, primárias ou secundárias, restando 20 artigos em língua inglesa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 AÇÃO PRIMÁRIA

3.1.1 Os corticosteroides: Dexametasona, Hidrocortisona e Metilprednisolona

No estudo de Edalatifard *et al.*⁸ foi investigado os efeitos da aplicação intravenosa de metilprednisolona, um glicocorticoide utilizado em doenças reumáticas como supressor de respostas autoimunes e inflamatórias, no tratamento de pacientes graves com a Covid-19. Acredita-se que a droga possa diminuir as lesões pulmonares e os sintomas associados, como dispneia, redução da saturação de gás oxigênio, por meio do decréscimo da liberação de citocinas.

Os pacientes que associaram a metilprednisolona ao tratamento padrão (sulfato de Hidroxicloroquina, lopinavir e naproxeno) apresentaram o tempo de melhora significativamente menor quando comparado com o grupo de tratamento padrão, em que 94,1% do grupo metilprednisolona foram recuperados numa média de 11,8 dias e 57,1% do outro grupo em 16,4 dias. Além disso, o grupo da metilprednisolona obteve bons níveis

de saturação de oxigênio no sangue, frequência cardíaca e temperatura após três dias de tratamento, o que não ocorreu no outro grupo. Sendo que, esse cenário pode ser explicado pela diminuição dos níveis de IL-6 (interleucina – 6), uma citocina pró-inflamatória, e aumento de leucócitos no grupo de metilprednisolona⁸.

O estudo de Tomazini *et al.*⁹ utilizando dexametasona, outro corticosteroide, identificou associação entre o uso dessa droga e a dispensabilidade de ventilação mecânica. Além disso, a dexametasona não foi associada como fator de risco para eventos adversos nos pacientes críticos.

Isso é corroborado por resultados de Edalatifard *et al.*⁸, nos quais foi evidenciado que apenas 8,8% dos pacientes em tratamento com metilprednisolona receberam ventilação invasiva e no grupo de tratamento padrão 32,1%.

Entretanto, Wu *et al.*¹⁰ ao analisarem a aplicação de corticosteroides sistêmicos em pacientes graves ou críticos diagnosticados com o vírus SARS-CoV-2 notaram que a mortalidade hospitalar foi maior no grupo de uso do corticosteroide em relação ao grupo que não fez uso. Pressupõe-se que isso possa estar relacionado as complicações geradas por corticosteroides, especialmente em idosos, além do nível de glicose mais elevado durante o uso da medicação. Outrossim, a taxa de linfócitos continuou baixa no período de aplicação da droga, o que favorece superinfecções.

Por último, Dequin *et al.*¹¹ não alcançaram diferenças significantes no tratamento para a doença Covid-19 entre pessoas que utilizaram hidrocortisona e os que não usaram. É possível que isso seja em razão do estudo ter sido interrompido prematuramente.

3.1.2 Mediadores alternativos para a “tempestade de citocinas”: Exossomos e Hemoperfusão

As substâncias exossômicas são agentes biológicos derivados de células-tronco mesenquimais da medula óssea¹². Por serem mediadores parácrinos e endócrinos, os Exossomos possuem a capacidade de diminuir eventos pró-inflamatórios, logo Sengupta *et al.*¹² verificaram que a progressão da Síndrome Respiratória Aguda gerada pelo vírus SARS-Cov-2 poderia ser interrompida por essas substâncias.

Foi observado que apenas 13% dos pacientes foram submetidos a ventilação mecânica, isso porque 80% dos pacientes exibiram melhora na relação da pressão de oxigênio com a fração inspirada de oxigênio em 3 dias de tratamento, bem como redução da necessidade do suporte de oxigênio dentro de 48-72 horas. Além disso, a taxa de sobrevivência foi de 83% e o tratamento não se relacionou com eventos adverso¹².

A hemoperfusão é uma técnica que envolve a adsorção, mecanismo extracorpóreo que utiliza um material absorvente para aprisionar solutos potencialmente tóxicos do sangue¹³. Devido a isso, pode ser uma forma alternativa para a eliminação das citocinas inflamatórias, o que foi notório no estudo de Asgharpour *et al.*¹³ ao analisarem que pacientes submetidos a hemoperfusão, após a terceira sessão tiveram melhora no estado geral (saturação capilar periférica de oxigênio de 89,6% para 92,13% , sem tratamento respiratório intensivo e redução da IL-6 e proteína c-reativa relacionadas aos processos inflamatórios).

3.1.3 Imunomoduladores:

Relacionado com IL-6: Tocilizumabe.

Tocilizumabe age como um anticorpo que se liga ao receptor da IL-6¹⁴. Portanto, essa droga tem sido empregada como uma tentativa de minimizar os efeitos da cascata de inflamação proporcionados pela Covid-19 e West *et al.*¹⁴ desenvolveram um estudo associando o uso do tocilizumabe a antibióticos de amplo espectro e corticosteroides e/ou Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir. Todos os pacientes envolvidos estavam em situação grave (5), mas 2 retornaram para casa e 3 saíram da UTI, revelando um bom prognóstico.

Apesar disso, pelo estudo ter uma amostragem pequena e por avaliar apenas situações submetidas ao tocilizumabe com outras drogas, a pesquisa de West *et al.*¹⁴ possui limitações.

Outro estudo que corrobora com a ideia do tocilizumabe como um possível tratamento para a Covid-19 é o de Ramiro *et al.*¹⁵, ao concluírem em sua pesquisa que combinar o tocilizumabe a metilprednisolona pode acelerar a recuperação respiratória, sendo que a probabilidade de submissão à ventilação mecânica foi 71% menor no grupo tratamento do que no grupo controle, além da mortalidade hospitalar que foi 65% menor.

A pesquisa de Morena *et al.*¹⁶ permitiu a observação do tocilizumabe em um maior coorte de pacientes (51). Foi perceptível que, houve efeito benéfico sobre a febre e marcadores inflamatórios, entretanto pacientes críticos tem alto risco de infecções graves, 27% apresentaram infecções fúngicas e bacterianas graves. É necessário notar que a maioria dos pacientes também recebia Hidroxicloroquina (98%), em alguns casos associada a lopinavir/ritonavir (84%) ou a remdesevir (45%), além de 76% que faziam uso de antibióticos.

A redução da temperatura corporal após o uso do tocilizumabe também foi constatada por Xu *et al.*¹⁷, além disso, nesse mesmo estudo, a saturação periférica de oxigênio teve melhora significativa, sendo que 75% dos pacientes não precisaram mais da terapia de oxigênio após 5 dias do tratamento com tocilizumabe, o que pode ser demonstrado pela melhora da opacidade dos pulmões em 90,5% dos pacientes.

Outro ponto importante, ao comparar o estudo de Morena *et al.*¹⁶ com o de Xu *et al.*¹⁷, é a semelhança na mudança significativa da contagem aumentada de linfócitos. Além disso, Xu *et al.* (2020)¹⁷ analisaram que a mortalidade nos casos críticos decresceu 60,5%.

Relacionado com diidroorotato desidrogenase: Leflunomida

A leflunomida é um inibidor da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH), uma flavo-enzima, que exerce função importante na biossíntese “de novo” de nucleotídeos de pirimidina. A síntese de pirimidina está relacionada com duplicação de material genético e, portanto, multiplicação celular ou das partículas virais¹⁸. Ao exercer o papel inibitório da DHODH, a leflunomida pode ser capaz de diminuir a eficácia da replicação do genoma viral do SARS-CoV-2 ao infectar células hospedeiras¹⁹.

Entretanto, Wang *et al.*¹⁹ não obtiveram sucesso na associação da leflunomida com interferon alfa 2a para condensar os dias de eliminação viral, bem como a permanência no hospital quando comparado com o tratamento apenas com interferon alfa 2a.

Por outro lado, apesar da amostra populacional do estudo ser pequena (10), Hu *et al.*²⁰ notaram que pacientes tratados com leflunomida tiveram uma recuperação mais curta e uma eliminação do vírus mais rápida do que os que não receberam a droga. Isso pode ser demonstrado pelas tomografias de tórax dos pacientes, em que houve diminuição relevante das áreas em padrão de “vidro fosco” nos pulmões. No entanto, os números de leucócitos e linfócitos não tiveram diferença significativa nos dois grupos.

Relacionado com Janus Cinase (JAK-1): Ruxolitinibe

O efeito do ruxolitinibe na Covid-19 relaciona-se a inibição da enzima Janus Cinase (JAK-1), o que prejudica a produção de citocinas, dessa forma reduzindo o processo inflamatório de infecções, consequentemente diminuindo também o dano ao tecido pulmonar, no caso da infecção gerada pelo vírus SARS-CoV-2²¹.

O estudo de Cao *et al.*²², ao avaliar um grupo de pacientes submetidos ao ruxolitinibe e um grupo controle, não houve diferenças no aspecto de melhora clínica, mesmo que o tempo para ela tenha sido menor no grupo que fez uso da droga. Entretanto,

os linfócitos se recuperaram mais rapidamente, assim como as tomografias de tórax no grupo ruxolitinibe quando comparado ao grupo controle.

Em relação ao potencial anti-inflamatório do ruxolitinibe, Roseé *et al.*²³ perceberam também que essa medicação teve efeito de inibir a ação inflamatória do vírus Sars-CoV-2, sendo que em sete dias mais de 25% do grupo em tratamento teve redução da inflamação. Entretanto, o uso do ruxolitinibe foi associado ao uso do corticosteroide prednisolona durante três dias, logo não se sabe o efeito do ruxolitinibe sozinho.

Além disso, o ruxolitinibe foi associado a uma possível disfunção hepática pelo aumento de transaminases²³.

A figura 3 representa os resultados dos medicamentos de ação primária supracitados.

CLASSE DE MEDICAMENTOS	TEMPO DE MELHORA MENOR	MELHORA DOS SINAIS VITAIS	MENOR TAXA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA	MENOR TAXA DE MORTALIDADE HOSPITALAR
CORTICOSTEROIDES				
EDALATIFARD <i>ET AL.</i>	✓	✓	✓	
TOMANZINI <i>ET AL.</i> , 2020			✓	
EXOSSOMOS E HEMOPERFUÇÃO				
SENGUPTA <i>ET AL.</i> , 2020		✓	✓	✓
ASGHARPOUR <i>ET AL.</i> , 2020		✓	✓	
IMUNOMODULADORES				
MORENA <i>ET AL.</i> , 2020		✓		
RAMIRO <i>ET AL.</i> , 2020			✓	✓
XU <i>ET AL.</i> , 2020				✓
HU <i>ET AL.</i> , 2020; CAO <i>ET AL.</i> , 2020	✓			✓

Figura 3: Resumo dos resultados – Medicamentos de ação primária
Fonte: os autores, 2020

3.2 AÇÃO SECUNDÁRIA

A hidroxicloroquina é análoga à cloroquina e apresenta ação imunomoduladora secundária a seus efeitos principais, e mostra vantagens por ser mais segura e permitir o consumo de doses mais elevadas²⁴. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego com pacientes que tiveram contato com pessoas que testaram positivo para o RNA do SARS-CoV-2 por mais de 10 minutos, sem proteção facial alguma. Os participantes foram divididos em duas categorias, uma delas receberia placebo e a outra HCQ. Diante dessa investigação, foi possível retirar informações que explicitaram que a medicação não

teve influência significativa no processo preventivo quando administradas após quatro dias de exposição, todavia, vale ressaltar que o grupo trabalhado não era de risco²⁵.

Nesse viés, a azitromicina – responsável por diminuir a carga viral quando associada à hidroxiclороquina e por ser, também, um potente imunomodulador – vem sendo amplamente utilizada e estudada, pela sua disponibilidade e demonstração de eficácia em estudos prévios²⁶. Foi realizado um ensaio clínico randomizado²⁶ que contou com a participação de 387 pacientes diagnosticados como infectados pelo vírus Sars-CoV-2 e com quadro clínico grave. Desses participantes, 214 faziam parte dos que receberiam doses do tratamento combinado (AZM + HQC), enquanto os 183 que formaram o grupo controle obtinham apenas a dose de hidroxiclороquina. Verificou-se, por fim, que os resultados não foram satisfatórios com relação à eficácia da azitromicina, já que não houve diferenças significativas entre os pacientes que receberam esse fármaco e o grupo controle.

Contudo, ao administrar uma dose de apenas 200mg – inferior à de 400mg de hidroxiclороquina no ensaio clínico de Furtado *et al.*²⁶ – concomitante ao uso da azitromicina, Lauriola *et al.*²⁷, obtiveram resultados satisfatórios que evidenciaram que os pacientes doentes tratados com essas medicações tiveram um potencial de mortalidade reduzido, se comparados aos que receberam apenas a HCQ. Os autores revelam que essa dose de hidroxiclороquina isolada dificilmente chegaria a uma terapia eficaz, porém, com a associação da AZM conferiu efetividade ao tratamento.

Ademais, Gautret *et al.*²⁸ mantendo acompanhamento de 14 dias aos pacientes com COVID-19 selecionados, atribuíram uma dose de 200mg, assim como Lauriola *et al.*²⁷, porém em uma frequência de 3 vezes ao dia. Um dos grupos recebeu tratamento apenas com a hidroxiclороquina e o outro recebeu a mesma medicação, mas com a azitromicina associada, ao final do estudo, observaram que, além da droga ter sido muito mais eficaz nos pacientes sintomáticos do que nos assintomáticos, - levando em consideração a porcentagem de pacientes com PCR positivo, demonstrado pela presença ou ausência do vírus após o início do tratamento - ofereceu melhora de 100% com relação à evolução virológica quando comparados aos 57,1% dos que receberam apenas hidroxiclороquina.

O ensaio clínico aberto, randomizado e controlado de Sekhavati *et al.*²⁹ analisou duas divisões, uma que recebeu HCQ e lopinavir/ritonavir (grupo controle) e outra que ainda adquiriram a AZM (grupo caso). A dosagem de lopinavir/ritonavir era de 400mg/100mg duas vezes ao dia, enquanto as de AZM e HCQ foram de 500mg e 400mg ao dia, respectivamente. Em suma, nesse estudo também foram observados resultados

interessantes que apoiam o uso da AZM associada à hidroxicloroquina, isso porque o uso dessas substâncias trouxeram aspectos positivos quanto a permanência hospitalar e os níveis de saturação periférica de oxigênio e frequência respiratória.

Dessa forma, verifica-se que os estudos demonstram uma predominância nos aspectos positivos que podem ser trazidos pelo uso associado das drogas azitromicina e hidroxicloroquina, com apenas um estudo contraditório.

Outra droga utilizada foi a auxora, responsável por se difundir e bloquear a liberação de citocinas dependentes do canal de cálcio ativado pela liberação de cálcio algumas horas após sua administração intravenosa³⁰. Nesse ensaio clínico randomizado, controlado e, inicialmente, aberto, o objetivo foi avaliar a segurança e pertinência do uso de auxora no tratamento contra a Covid-19. Os pacientes foram analisados por 10 dias seguidos após a admissão como participante do estudo. Os resultados tiveram influência direta da pequena amostra observada, dessa forma, não são muito conclusivos, porém, demonstram que a recuperação dos pacientes que receberam auxora foi bem mais rápida, diante dos que obtiveram apenas o tratamento tradicional.

A figura 4 representa os resultados para os medicamentos de ação secundária anteriormente citados.

CLASSE DE MEDICAMENTOS	TEMPO DE MELHORA MENOR	MELHORA DOS SINAIS VITAIS	MENOR TAXA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA	MENOR TAXA DE MORTALIDADE HOSPITALAR
ANTIMALÁRICO BOULWARE <i>ET AL.</i> , 2020				
ANTIMALÁRICO + ANTI-INFLAMATÓRIO/ANTIBIÓTICO FURTADO <i>ET AL.</i> , 2020				
LAURIOLA <i>ET AL.</i> , 2020				✓
SEKHAVATI <i>ET AL.</i> , 2020	✓	✓		
GAUTRET <i>ET AL.</i> , 2020	✓			
ANTI-INFLAMATÓRIO MILLER <i>ET AL.</i> , 2020	✓			

Figura 4: Resumo dos resultados – Medicamentos de ação secundária
Fonte: os autores, 2020

4 CONCLUSÃO

Os estudos clínicos que analisaram o tratamento com corticosteroides, os de terapias alternativas utilizando exossomos e hemoperfusão, os com a droga Tocilizumabe

e os com hidroxicloroquina e azitromicina mostraram que, de forma geral, os níveis de saturação de oxigênio no sangue melhoraram significativamente e houve dispensabilidade de ventilação mecânica, sendo que esses prognósticos foram encontrados concomitantemente a diminuição de marcadores inflamatórios, como a IL-6. Porém, é preciso notar que em pacientes graves que fizeram uso de corticosteroides tiveram maior taxa de mortalidade e o Tocilizumabe foi associado a alto risco de infecções graves.

Em relação a leflunomida e a auxora, essa drogas possibilitaram uma recuperação aparentemente mais curta. Por outro lado, o ruxolitinibe não permitiu diferenças no aspecto de melhora clínica e foi associado a uma possível disfunção hepática pelo aumento de transaminases.

Dessa forma, a ação imunossupressora de algumas drogas teve impactos benéficos contra a Covid-19. Entretanto, grande parte dos estudos avaliaram uma amostra populacional pequena, fato que se apresenta como uma limitação dos estudos clínicos. Outrossim, muitos trabalhos avaliaram a ação de uma droga associada a outra, o que dificulta o entendimento do papel delas em separado.

REFERÊNCIAS

1. Lima CMA. O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiol Bras.* 2020; 53(2): V-VI. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
2. Errante PR, Santos GSP, Rocha VS. Coronavíroses: do SARS-COV e MERS-COV ao SARS-COV-2 (Covid-19). *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa.* 2020;17(47):1-16.
3. Organização pan-americana da saúde. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. [citado 2020 out 24]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
4. Senhoras EM. Coronavírus e o papel das pandemias na história humana. *Boletim de conjuntura (BOCA).* 2020;1 (1):1-6. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3760078>
5. BBC NEWS. Pandemia de coronavírus: os únicos 10 países que não tiveram nenhum caso de covid-19 até hoje. [citado 2020 out 24]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-53867527>.
6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genom structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
7. Quintella CM, Silva LAC, Quintella HM, Silva GHR, Silva SCR, Silva SCR, et al. Fármacos para COVID-19: muito além da cloroquina (testes clínicos para o coronavírus SARS-CoV-2). *Cadernos de Prospecção-Salvador.* 2020;13(3):599-618. <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i3.36815>
8. Edalatifard M, Akhatari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomized controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56(5)1-34. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
9. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *Jama.* 2020;324(13):1307-1316. [10.1001/jama.2020.17021](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021)
10. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic Corticosteroids and Mortality in Severe and Critical COVID-19 Patients in Wuhan, China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):1-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
11. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-Day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama.* 2020;324(13):1298-1306. [10.1001/jama.2020.16761](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761)
12. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells and Dev.* 2020; 29(12):747-754. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>

13. Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Zavareh MSH, Hamidi SH, Akbari R, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe corona virus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrol.* 2020;21(356):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02020-3>
14. West TA, Malik S, Nalpantidis A, Tran T, Cannon C, Bhonagiri D, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 pneumonia: Case series of 5 Australian patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(8):1030-1039. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
15. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, Van Dongen CMP, Dormans T, Buijss J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-1151. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04478-w>
16. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan. Italy. *Eur J Intern Med.* 2020;76:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
17. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
18. Carvalho SGC. Estudos estruturais e funcionais de diidroorotatodesidrogenases. São Paulo. Tese (Doutorado- Programa de Pós-Graduação em Ciências. Área de concentração: Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos; 2008. 10.11606/T.76.2008.tde-05052008-152108
19. Wang M, Zhao Y, Hu W, Zhao D, Zhang Y, Wang T, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post-Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020; 1-21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1417>
20. Hu K, Wang M, Zhao Y, Zhang Y, Wang T, Zheng Z, et al. A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial. *Virol Sin.* 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00258-7>
21. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(3):339-347. <https://doi.org/10.1002/ajh.24976>
22. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):137-146. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>
23. Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, Fellhauer M, Henkes M, Kumle B, Russo SG, La Rosée P. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia.* 2020;34(7):1805-1815. <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0891-0>

24. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadasiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Intern J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>
25. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of Hydroxychloroquine as post exposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383:517-525. [10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638)
26. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomized clinical trial. *The Lancet*. 2020;396(10256):959-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
27. Lauriola M, Pani A, Ippoliti G, Mortara A, Milighetti S, Mazen M, et al. Effect of Combination Therapy of Hydroxychloroquine and Azithromycin on Mortality in Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020; 1-17. <https://doi.org/10.1111/cts.12860>
28. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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;56(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
29. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadasiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Intern J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>
30. Miller J, Bruen C, Schnaus M, Zhang J, Ali S, Lind A, et al. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020;24(502):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03220-x>