

TRATAMENTO – COVID-19

*Elaborado por: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)*

*Revisado por: **Luciana Vieira** (Ft, Msc, PhD)*

24 de março 2020

O novo Coronavírus (SARS-CoV-2) é um vírus identificado como a causa de um surto de doença respiratória detectado pela primeira vez em Wuhan, China. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde classificou a Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) como uma pandemia. Isso significa que o vírus está circulando em todos os continentes e há ocorrência de casos oligossintomáticos, que dificultam sua identificação (BRASIL. 2020a).

Medidas não farmacológicas visam reduzir a transmissibilidade do vírus na comunidade e retardar a progressão da pandemia, tais medidas atrasam o pico e reduzem sua altura; minimizando o impacto nos serviços de saúde. Em Wuhan as medidas incluíram: suspensão dos transportes públicos e táxi por aplicativos, restrição do tráfego nas áreas urbanas, proibição de viagens na região interna da cidade, fechamento de espaços públicos, cancelamento de eventos, uso obrigatório de máscaras cirúrgicas em público, quarentena domiciliar para toda população (BRASIL. 2020a). No entanto, as medidas de mitigação partem do pressuposto que será impossível evitar todos os contágios, e busca evitar que o vírus circule pela população (GUROVITZ, 2020). Assim, é preciso, concomitantemente, pensar no manejo dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19).

Para casos leves é possível o manejo domiciliar, que consiste em cuidados de suporte, com o paciente adequadamente isolado (McINTOSH, et al. 2020). No Brasil, é importante que casos leves sejam tratados nas Unidades Básicas de Saúde (posto de saúde), pois no outono e inverno do número de pacientes com sintomas respiratórios aumenta; essa medida previne o contato de casos entre pessoas no ambiente hospitalar (BRASIL. 2020a).

Por outro lado, alguns pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 apresentam quadros graves que necessitam de atendimento hospitalar. Para esse, o manejo consiste em garantir controle adequado da infecção além dos cuidados de suporte. As orientações clínicas podem ser encontradas nos sites Organização Mundial de Saúde, Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (McINTOSH, et al. 2020).

Quanto às alternativas terapêuticas para infecções humanas por COVID-19, o Núcleo de Evidência Científica do Ministério da Saúde, produziu revisão sistemática rápida sobre o tratamento para o Corona Vírus Humano, incluiu série de casos totalizando 41 pacientes infectados, que foram tratados com antibioticoterapia (via oral e intravenosa), oseltamivir (75mg, via oral) e metilprednisolona (40 a 120mg por dia). Sendo que 28 pacientes receberam alta e seis foram a óbito. Dentre 75 países com casos confirmados, foram identificados seis documentos institucionais que apresentam as seguintes recomendações: antirretrovirais (China, Rússia e Espanha), antivirais (China, México, Líbano, Suécia, Rússia e Espanha), antimalárico (China), imunoglobulinas (China), interferons (China, Rússia,

Espanha) e imunoterapia (China). Existem estudos clínicos avaliando a eficácia e segurança de medicamentos de diferentes classes (antivirais, antirretrovirais, corticosteróides, imunoglobulinas, antibióticos, interferons), suplementos nutricionais e intervenções da medicina chinesa em pessoas com infecção confirmada por COVID-19. O documento conclui que ensaios clínicos randomizados ainda identificaram alternativas terapêuticas para o COVID-19, e que o protocolo de manejo clínico do Ministério da Saúde do Brasil indica medidas suporte como oxigenioterapia, ventilação pulmonar e antibioticoterapia, além de não recomendar o uso de corticosteróides (BRASIL, 2020d).

Vários agentes farmacológicos estão sendo explorados para o tratamento antiviral do COVID-19. O registro internacional de ensaios clínicos pode ser encontrado no site da OMS e no clinicaltrials.gov. Certos agentes farmacológicos estão sendo utilizados a partir de descrição em séries observacionais ou com base em evidências *in vitro* ou extrapoladas. É importante frisar que não há dados controlados que suportem o uso de qualquer um desses agentes, e sua eficácia para o COVID-19 é desconhecida (McINTOSH, et al. 2020). Os agentes farmacológicos analisados por McINTOSH, et al. (2020) foram:

Remdesivir – é um novo análogo nucleotídeo que tem atividade contra síndrome respiratória aguda grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *in vitro* (WANG et al. 2020.) e coronavírus relacionados (incluindo SARS e MERS-CoV) tanto *in vitro* quanto em estudos em animais (SHEAHAN et al. 2017.). Mas o impacto clínico de remdesivir no COVID-19 permanece desconhecido. Existem estudos em andamento (GILEAD. 2020).

Lopinavir-ritonavir – é um inibidor de protease combinado, que tem sido usado principalmente para infecção pelo HIV. Tem a atividade *in vitro* contra o SARS-CoV (GRONEBERG et al. 2005.) e parece ter alguma atividade contra o MERS-CoV em estudos em animais (CHAN et al. 2015.). O uso no tratamento de COVID-19 foi descrito em alguns relatos de casos (LIM et al. 2020., WANG et al. 2020., YOUNG et al. 2020.). Um ensaio randomizado, com 199 pacientes graves de COVID-19, comparou o atendimento padrão com o atendimento padrão associado à administração de lopinavir-ritonavir (400/100 mg) duas vezes por dia, durante 14 dias. Concluiu não haver diferença de tempo para melhora clínica ou mortalidade aos 28 (CAO et al. 2020.).

Tocilizumab – é um inibidor il-6, que foi incluído nas diretrizes de tratamento da Comissão Nacional de Saúde da China para pacientes com COVID-19 grave e níveis elevados de IL-6. O agente está sendo avaliado em um ensaio clínico (LIU e MILLER, 2020).

Cloroquina/hidroxicloroquina – O uso tanto da cloroquina quanto hidroxicloroquina foram relatadas para inibir o SARS-CoV-2 *in vitro*, embora a hidroxicloroquina pareça ter atividade antiviral mais potente (YAO et al. 2020.). O uso de cloroquina também foi incluído nas diretrizes de tratamento da Comissão Nacional de Saúde da China, teoricamente associado à redução da progressão da doença e diminuição da duração dos sintomas (GAO, et al. 2020., COLSON et al. 2020.). Dados clínicos publicados sobre esses agentes são limitados. Em um estudo, com 36 pacientes COVID-19, o uso de hidroxicloroquina (200 mgs três vezes por dia durante 10 dias) foi associado a uma maior taxa de RNA SARS-CoV-2 indetectável em amostras nasofaríngeas no 6º dia de acompanhamento, em comparação com nenhum tratamento específico.

Neste mesmo estudo, o uso da azitromicina em combinação com

hidroxicloroquina pareceu trazer benefício adicional (GAUTRET et al. 2020.). Mas há limitações metodológicas quanto ao grupo controle, e não fica claro a base biológica para o uso da azitromicina neste cenário (McINTOSH, et al. 2020). É importante ressaltar que os dados primários que sustentam essas alegações não foram publicados. Uma revisão sistemática, após as análises incluiu seis publicações relevantes e 23 ensaios clínicos registrados. Embora o uso de cloroquina possa ser apoiado pela opinião de especialistas, dados de ensaios clínicos controlados e de alta qualidade são urgentemente necessários (CORTEGIANI et al. 2020.).

A atenção voltou-se de forma mais enfática à cloroquina/hidroxicloroquina, cujo uso *off-label* tem sido observado na prática, levando ao posicionamento de diferentes instituições brasileiras de saúde, em seguida apresentamos, resumidamente, o posicionamento das mesmas.

- Hospital Sírio-Libanês: realizou uma Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), incluiu 17: um estudo clínico em andamento com dados parciais publicados e 16 estudos em andamento sem dados publicados. Apenas um estudo apresentou dados de eficácia. Com 42 participantes, este estudo avaliou a detecção viral (desfecho intermediário). O estudo possui sérias limitações metodológicas e apresenta risco de viés sério pela ferramenta ROBINS-I. Não apresenta dados sobre a segurança do agente. A avaliação pela ferramenta GRADE não foi realizada devido à ausência de desfechos clínicos relevantes. Para RIERA e PACHECO (2020) a “eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 é incerta e seu uso de rotina para esta situação não pode ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos de modo apropriado”.
- Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal do Mato Grosso (HUJM/UFMT): incluíram 05 artigos para leitura completa e 02 notas técnicas. Os 05 artigos incluídos na Nota Técnica do HUMJM/UFMT, 03 eram estudos *in vitro*, com resultados favoráveis. Um ensaio já citado nessa síntese (GAUTRET et al. 2020.), sobre o qual foi apontado as seguintes críticas: “n” amostral pequeno, não foi randomizado, com perda de seguimento superior a 10%, não avaliou nenhum desfecho clínico, incluindo apenas desfechos intermediários relacionados a carga viral. O quinto estudo, foi uma revisão sistemática, também já apresentada (CORTEGIANI et al. 2020.) sobre o qual não foi apresentada nenhuma crítica metodológica. Além disso o HUMJM/UFMT analisou duas notas técnicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo que na primeira a ANVISA reforça que a inclusão de indicações terapêuticas novas necessita de estudos clínicos conduzidos em uma amostra representativa de seres humanos, demonstrando sua segurança e sua eficácia para o uso pretendido (BRASIL, 2020.b). E na segunda (publicada em 20/03/2020), determinou a categorização desses medicamentos como de controle especial, necessitando de receita branca especial, em duas vias, para ser entregue (BRASIL, 2020.c). Concluindo que “não há evidências robustas para recomendar o uso de hidroxicloroquina como terapia de escolha no combate ao COVID-19. [...] Entretanto, nesse momento de risco de agigantamento da pandemia os resultados parciais apresentados pelo estudo de Gautret et al. (2020) são relevantes para a comunidade científica e da saúde” (OLIVEIRA, H.C. et al. 2020).
- Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (CEMAC/SES-GO): a Nota Técnica discutiu as publicações da ANVISA e ressaltou a necessidade de que seu uso seja

acompanhado por um médico devido aos efeitos colaterais: distúrbios do sangue e do sistema linfático (anemia, diminuição de plaquetas, diminuição de células de defesa), dor de cabeça, distúrbios da visão (podendo chegar a cegueira), vertigem (tontura), insuficiência cardíaca, vômitos, diarreia, dentre outros. Concluiu informando que, na CEMAC o medicamento tem sem uso restrito a paciente com Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Dermatomiosite e Polimiosite; conforme as recomendações de cada Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) emitidos pelo Ministério da Saúde (GOIÁS, 2020).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Boletim Epidemiológico 05. 2020. a
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina. 2020. b (Acessado em 23 de março de 2020)
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução n351, de 20 de março de 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Revisão Sistemática Rápida sobre Tratamento para Coronavírus Humano. 1ª. Atualização. 09 de março de 2020d.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- CHAN J.F. et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015.
- COLSON P. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob*. 2020.
- CORTEGIANI A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020.
- GAO J., TIAN Z., YANG X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020.
- GAUTRET P. 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* (In Press 17). 2020.
- GILEAD. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19> (Acessado em 23 de março de 2020).
- GOIÁS. Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo. Nota técnica sobre o uso de Hidroxicloroquina. 2020.
- GRONEBER D.A. et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2005.
- GUROVITZ, H. Como achatar a curva. 2020. (Acessado em 23 de março de 2020)
- LIM J. et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020.
- LIU R., MILLER J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldg/china-approves-use-of-roche-arthritis-drug-for-coronavirus-patients-idUSKBN20R0LF> (acessado em 23 de março de 2020)
- McINTOSH, K.; HIRSCH, M.S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate*. 2020.
- OLIVEIRA H.C. et al. Nota Técnica 01 COVID-19. Hospital Universitário Júlio Müller / Universidade Federal do Mato Grosso. 2020.
- RIERA R., PACHECO R.L. Hidroxicloroquina para Infecção por Covid-19 – Revisão Sistemática Rápida. Hospital Sírío Libanês. 2020.
- SHEAHAN T.P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017.
- WANG M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020.
- WANG Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends* 2020.
- YAO X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
- Young B.E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020.