

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO AMBULATORIAL DE PACIENTES COM COVID-19 UMA REVISÃO DA LITERATURA¹

**Aline Petracco Petzold², Antonella Brun de Carvalho³, Carolina Knorst Kepler⁴,
Carolina Siciliani Aranchipe⁵, Cecilia Gatti Wolff⁶, Fernanda Nascimento Lubianca⁷**

¹ PROJETO DE PESQUISA PARA A CADEIRA SAÚDE COLETIVA I DA ESCOLA DE MEDICINA, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

² Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), a.petzold@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

³ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), antonella.carvalho@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

⁴ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), carolina.kepler@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

⁵ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), carolina.aranchipe@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

⁶ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), cecilia.wolff@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

⁷ Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), fernanda.lubianca@edu.pucrs.br - Porto Alegre/RS/Brasil

Resumo

Introdução: A COVID-19, doença que se alastrou amplamente no mundo ao longo do ano de 2019 e de 2020, causando inúmeras mortes, tem sido alvo de diversas pesquisas. Todavia, ainda falta material conciso e relevante sobre o tratamento farmacológico dessa doença em cenário ambulatorial. **Objetivo:** Avaliar as evidências disponíveis sobre esse tópico. Para tal, foram realizadas duas buscas no PubMed a fim de elencar artigos que tratem sobre a intervenção farmacológica em pacientes ambulatoriais acometidos pela doença. **Resultados:** Foram analisados oito artigos, que tratavam de doze diferentes fármacos: hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina associada a hidroxicloroquina, remdesivir, anti-piréticos, analgésicos, lopinavir-ritonavir, AINEs, corticosteroides, iECA, BRAs e nitazoxanide. A literatura acerca do tópico é escassa e não-consensual. **Conclusão:** Ainda há uma escassez de evidências nesse tópico e que são necessários mais estudos clínicos randomizados para avaliar qual seria a melhor opção de tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial.

Introdução

A COVID-19 surgiu em Wuhan, China em dezembro de 2019 e se espalhou globalmente, atingindo 114 países, 1,8 milhões de casos e 192 mil mortes até março de 2020 [1].

Desde o primeiro caso confirmado de infecção por corona-vírus, a sua propagação tomou proporções assustadoras: em cerca de dez meses após o primeiro óbito confirmado por COVID-19 foi registrado o marco de mais de um milhão de mortes ocasionadas pela doença. Em março, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia mundial e advertiu acerca do risco de que o total de mortes possa alcançar o número de dois milhões antes que uma vacina seja amplamente disponível à população [7]. Sendo assim, foram tomadas medidas de prevenção do alastramento do vírus, como o distanciamento social - por meio de quarentena e até lockdowns - e o uso de máscaras e álcool gel pela população mundial.

Dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 que necessitam de atendimento médico, uma parte significativa acaba sendo hospitalizada pela gravidade do seu quadro [4]. Dessa maneira, existem poucos estudos que foquem no tratamento farmacológico de pacientes que não tenham sido internados, de forma que faltam evidências ainda sobre o tratamento mais eficaz para pacientes no cenário ambulatorial. Por isso, nosso objetivo é analisar a literatura existente e tentar concluir sobre qual seria a melhor maneira de manejar os pacientes acometidos pela COVID-19 que não chegaram a um estado grave o suficiente para necessitarem de internação.

Metodologia

Para realizar a revisão da literatura, foram feitas duas buscas no PubMed, cada uma gerando dez resultados, sendo elas "(((("Outpatients"[Mesh])) OR "Ambulatory Care"[Mesh]) AND "COVID-19 drug treatment"" e "(("Coronavirus Infections/drug therapy"[Mesh]) AND "Ambulatory Care"[Mesh)". Além dessas buscas, foram encontrados outros dois artigos a partir de referências de outros estudos que foram incluídos na revisão. Para fazer a seleção, foram usados alguns critérios de elegibilidade. Foram incluídos qualquer estudo que abordasse o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial. Foram excluídos estudos que tratavam do uso de fármacos para tratamento de pacientes internados/hospitalizados por COVID-19 ou que tratavam de qualquer tipo de tratamento não farmacológico de pacientes ambulatoriais com COVID-19. No total, a primeira seleção foi feita a partir de 22 artigos, dos quais seis eram duplicatas. Foram lidos os resumos dos manuscritos restantes e foi decidido se eles se encaixavam nos critérios de elegibilidade para a nossa pesquisa. A partir da primeira seleção, foram incluídos oito artigos, os quais foram lidos na sua íntegra. Para a extração dos achados

relevantes de cada artigo, cada integrante do projeto realizou a sua análise individual de cada um dos trabalhos selecionados e, então, foi realizado um debate entre o grupo para elencar os principais achados.

Resultados

No primeiro artigo analisado, Shehab N et al, na carta de pesquisa, quantificam as mudanças em prescrições ambulatoriais de hidroxiclороquina (HCQ), cloroquina (CQ) e azitromicina (AZ) nos Estados Unidos da América. A fim de coletar esses dados, foi utilizada a plataforma IQVIA Total Patient Tracker (TPT). Foi observado, com os resultados da busca, que as prescrições de HCQ aumentaram em 86,2% entre os meses de fevereiro e março de 2020, as de CQ aumentaram em 158,6% nesse mesmo período e, por fim, as de HCQ em conjunto com AZ em 1044%. No entanto, é reportado que as evidências que comprovam a eficácia desses tratamentos para pacientes ambulatoriais são insuficientes, além de que, devido a relatórios de efeitos adversos, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA tem advertido contra o uso de HCQ ou CQ para COVID-19 fora de ambientes hospitalares ou de ensaios clínicos. [11]

O segundo artigo analisado trata de uma temática semelhante à de Shebab N et al, abordando o aumento das prescrições de HCQ e avaliando a utilização dessa droga no tratamento ambulatorial para COVID-19. Harrigan et al analisaram o número de prescrições de HCQ registrados pela University of Pennsylvania Health System e pela Yale New Haven Health System entre o período de janeiro de 2019 e abril de 2020. Foi investigada a quantidade dessas prescrições ambulatoriais nove semanas antes e quatro semanas depois do pronunciamento a favor do uso de HCQ pela conferência de imprensa presidencial dos EUA em março de 2020. Foi, então, observado o aumento de mais de 2000 prescrições entre os anos de 2019 e de 2020 e, mais significativamente, um aumento de 127% das prescrições nas quatro semanas posteriores ao anúncio presidencial quando comparado às nove semanas anteriores ao ocorrido. O autor reporta que estudos preliminares concluíram que o uso de HCQ em combinação com agentes adjuvantes para COVID-19 severa não parece ser eficaz e pode ser até prejudicial. As evidências acerca da eficácia desse tratamento ambulatorial são bastante escassas e insatisfatórias. [5]

No artigo incluído de Harvey A. Rich, são analisados cinco estudos sobre a administração de HCQ associada à AZ e de remdesivir em pacientes ambulatoriais infectados por SARS-CoV-2. O uso de remdesivir é considerado por ser útil para outras doenças virais, o que

pode sugerir utilidade para o tratamento de infecções por SARS-CoV-2; no entanto, não há estudos com evidências sobre o uso ambulatorial desse fármaco. Sobre a administração de HCQ + AZ, o autor conclui que esses medicamentos precisam ser amplamente disponibilizados para serem prescritos a pacientes sintomáticos ambulatoriais de alto risco quando não são contraindicados, visto a sua relativa segurança para uso de curto prazo. Nessa perspectiva, foram analisados principalmente dois ensaios clínicos controlados sobre o uso de HCQ + AZ, nos quais foi concluído que a mortalidade estimada é inferior a 20% ao uso desses fármacos, que essa associação medicamentosa tem um benefício 50 vezes maior quando comparada ao padrão de atendimento e que o efeito adverso de arritmias cardíacas atribuídas a essas medicações é baixo (0,047%). Entretanto, é constatado que tais desfechos foram obtidos por meio de estudos em que há falta de randomização no grupo controle e no grupo intervenção. Mesmo assim, o autor sugere que, apesar da carência de evidências obtidas por meio de ensaios clínicos randomizados, é insustentável não utilizar a associação de HCQ + AZ devido às altas taxas de mortalidade do SARS-CoV-2. [8]

Também foi incluído um comentário sobre o estudo de Harvey Risch, que evidencia o erro no cálculo da estimativa de mortalidade, invalidando a suposta efetividade da associação HCQ + AZ em reduzir a fatalidade de pacientes ambulatoriais com COVID-19. Harvey usou os dados de dois estudos de coorte já feitos envolvendo 1466 pacientes e estimou a mortalidade de 20%. A mortalidade de fato encontrada foi consideravelmente inferior, o que deveria sugerir a efetividade desses fármacos. No entanto, ambos artigos utilizados apresentam fatores indicativos de que a mortalidade estimada deveria ser menor. No primeiro estudo, menos de 45% dos indivíduos apresentavam comorbidades, a média de idade foi de 43 anos e alguns casos não foram confirmados por teste diagnóstico. No outro estudo, os pacientes não foram testados e eram tratados com zinco além dos fármacos em questão. Ademais, as pessoas, em sua maioria, não eram hospitalizadas, eram apenas convocadas a participar da pesquisa. Dessa forma, os estudos de coorte que Harvey usou como base não se comparam a pesquisas típicas com pacientes internados, os quais são geralmente de maior idade e estão em pior estado de saúde. A estimativa de mortalidade que deveria ter sido usada seria próxima da média da população em geral (0,5 a 2%), a qual apresenta média de idade próxima à observada no estudo e apresenta menos comorbidades, e não de pacientes hospitalizados (20%). Além disso, estudos apontam que apenas 10% dos casos suspeitos não testados realmente sejam positivos, o que, se fosse

levado em consideração, tornaria o número de fatalidades estimadas drasticamente menor e mais próxima da realidade. [2]

Ainda foi analisado um artigo que trata de uma sinopse clínica da COVID-19 para provedores de pacientes ambulatoriais. Primeiramente, Zach Sartor faz um aconselhamento a respeito das medidas a serem tomadas de acordo com a gravidade dos sintomas dos pacientes, haja vista que o grau de comprometimento dos indivíduos portadores da doença é muito variado. A maioria dos pacientes confirmados com COVID-19 não exige internação hospitalar. Assim, eles devem retornar para casa e manter uma terapia de suporte, por meio de descanso, reposição hídrica, uso de antipiréticos e analgésicos, a fim de aliviar os sinais clínicos. Posteriormente, o autor analisa os fármacos que têm desencadeado polêmicas discussões a respeito da possível eficácia deles no tratamento da COVID-19. Inúmeros estudos evidenciam a eficiência da CQ e HCQ in vitro. Além disso, dois estudos chineses mostraram a eficácia in vivo, e uma pesquisa francesa expôs a redução da carga viral de pacientes que receberam tais medicamentos, principalmente quando associados à AZ. Contudo, o autor enfatiza que, embora a CQ e HCQ possam ser opções terapêuticas no futuro, atualmente não há evidências satisfatórias o suficiente para recomendar a sua administração no cenário ambulatorial. O remdesivir também se mostrou eficiente in vitro, porém, a escassez de evidências científicas a respeito desse fármaco impede a sua recomendação no ambiente ambulatorial. O lopinavir-ritonavir exibiu resultados satisfatórios no controle da epidemia de SARS-CoV-1, todavia esse fármaco não obteve o mesmo desfecho nos ensaios clínicos de SARS-CoV-2. No que diz respeito aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os corticosteroides, os especialistas sugerem um possível agravamento da morbidade e mortalidade com o uso desses medicamentos, não sendo, portanto, indicado para o tratamento desses pacientes. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECAs) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) têm desencadeado inúmeras discussões. O corona-vírus entra nas células humanas por meio da enzima conversora de angiotensina II (ECA II). A presença da ECA II é aumentada em pacientes que fazem o uso dos fármacos iECAs e BRAs, o que possivelmente confere mais risco para esses indivíduos. Entretanto, os especialistas recomendam a manutenção do uso desses medicamentos pelos pacientes com diabetes, hipertensão e doença hepática. Por fim, em face da escassez de evidências científicas que recomendem o uso dos fármacos expostos acima, o tratamento de suporte é o mais indicado para os pacientes tratados no âmbito

ambulatorial. [10]

Além dos artigos supracitados, José Meneses Calderón et. al realizaram um estudo clínico prospectivo com a administração de nitazoxanide (NTZ) em três diferentes grupos: mulheres grávidas, pacientes hospitalizados recebendo atenção médica em um Serviço de Medicina Interna do Hospital Geral e pacientes ambulatoriais residentes de Toluca e da Cidade do México. Todos os participantes do estudo foram testados positivamente para COVID-19. Em relação ao primeiro grupo, composto por 17 mulheres grávidas e três puérperas, o tempo médio com sintomas de COVID-19 antes de ir ao hospital foi de 2.5 dias. Os sintomas mais comuns entre as pacientes grávidas foram febre (75%), dispneia (60%) e tosse (45%); em relação a administração de NTZ, 30% das mulheres desenvolveram diarreia, mas não foi suficiente para que o tratamento fosse parado; no total, ocorreram duas mortes, sendo que em ambos os casos a tomografia evidenciou lesão pulmonar severa. No caso do grupo dos pacientes hospitalizados, foi prescrito NTZ apenas para cinco pacientes (três homens e duas mulheres); dois deles estavam previamente em ventilação mecânica e, após seis dias de tratamento, conseguiram parar com o suporte ventilatório; 100% deles referiram dispneia, cefaleia, tosse e dor articular, apenas 80% referiram febre. Por fim, em relação ao grupo dos pacientes ambulatoriais, composto por 16 pessoas divididas igualmente entre os sexos, o sintoma mais frequente foi cefaleia (81.3%), seguido por dor articular e muscular (62.5%). Através desses achados, os autores do artigo concluíram que NTZ pode ser seguro, visto que o estudo clínico teve uma baixa mortalidade, e viável como tratamento contra COVID-19, mas é necessário haver estudos maiores com um grande número de testagem populacional. [6]

Foram incluídos, também, dois artigos que tratam de estudos, ainda em andamento, que destacam a importância de se avaliar e pesquisar acerca do tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial, já que esse assunto ainda não é bem elucidado na literatura. Rodriguez et. al tratam de um ensaio clínico randomizado, ainda em andamento, que objetiva verificar a eficácia e a segurança de corticosteróides no tratamento da pneumonia inicial causada pelo SARS-CoV-2 em pacientes que ainda não preencham os critérios para hospitalização. No ensaio, são comparados pacientes que recebem o tratamento padrão para pacientes ambulatoriais - uma associação entre paracetamol, HCQ e AZ - com pacientes que recebem essas mesmas drogas somadas a prednisona. O desfecho principal a ser observado é a taxa de internação após 30

dias do início do tratamento. [9] Göpel et. al tratam de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, cujos resultados são esperados para dezembro de 2020, que visa identificar o efeito do tratamento ambulatorial com HCQ na fase inicial da COVID-19 nas taxas de hospitalização dos pacientes. O desfecho principal a ser analisado é a taxa de internação ou de óbito no sétimo dia após a inclusão no estudo e o recebimento do fármaco ou do placebo. [3]

Discussão

A partir dessa revisão da literatura, pode ser constatado que ainda não há um nível de evidência forte o suficiente para serem feitas recomendações acerca da melhor opção de tratamento farmacológico ambulatorial de pacientes com COVID-19. Entre os oito artigos selecionados, nenhum demonstrou resultados conclusivos sobre a eficácia e segurança dos diferentes fármacos analisados, sendo eles a hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina associada a hidroxicloroquina, remdesivir, anti-piréticos, analgésicos, lopinavir-ritonavir, AINEs, corticosteroides, iECA, BRAs e nitazoxanide.

Apesar disso, como observado anteriormente, as prescrições de alguns fármacos sem eficácia comprovada, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, têm aumentado de forma alarmante, o que indica um descaso da população em geral com a medicina baseada em evidências. Além desses fármacos, é observada a administração de ivermectina e de azitromicina por uma grande parcela da sociedade; no entanto, esses medicamentos não foram citados nos artigos encontrados a partir da busca feita nessa revisão da literatura, o que indica a falta não só de bases para o emprego deles mas também de estudos sobre fármacos que estão sendo amplamente usados, de modo errôneo, pela população – a qual aparentemente não considera o nível de evidência um fator determinante para conduzir esse uso.

Conclusões

É necessário que sejam conduzidos urgentemente estudos clínicos randomizados, envolvendo um número maior de indivíduos, que analisem o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 no cenário ambulatorial. Nessa perspectiva, poderá ser desenvolvida uma base mais sólida de evidências acerca desse tópico e poderá ser oferecido um atendimento mais eficaz e seguro à população.

Palavras-chave: coronavírus; Sars-CoV-2; terapêutica; farmacoterapia; atendimento primário.

Referências

- [1] BBC News. 1 milhão de mortos por covid-19: gráficos mostram onde o coronavírus se espalha e mata mais. BBC News, Brasil, 29 de setembro de 2020. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-54339632>. Acesso em 15 de novembro de 2020.
- [2] Fleury, Vincent. “Does Combining Severe and Mild Cases of COVID-19 Produce Low Fatality Rates After Treatment With Hydroxychloroquine and Azithromycin?”. *American Journal of Epidemiology*, vol. 189,11 (2020): 1227–1229. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa155>
- [3] Göpel, Siri et al. “Test and treat COVID 65 plus - Hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of older patients with COVID19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.” *Trials* vol. 21,1 635. 10 Jul. 2020, doi:10.1186/s13063-020-04556-z
- [4] HAIDAR, Diego, PRADO, Amanda e PRADO, Anita. Número de pacientes internados com Covid-19 aumenta e Secretaria da Saúde adota novas medidas. G1, 18 de novembro de 2020. Disponível em <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2020/11/18/numero-de-pacientes-internados-com-covid-19-aumenta-e-secretaria-de-saude-adota-novas-medidas.ghtml>. Acesso em 20 de novembro de 2020.
- [5] Harrigan, James J et al. “Association Between US Administration Endorsement of Hydroxychloroquine for COVID-19 and Outpatient Prescribing.” *Journal of general internal medicine* vol. 35,9 (2020): 2826-2828. doi:10.1007/s11606-020-05938-4
- [6] Meneses Calderón, José et al. “Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios.” *Journal of infection in developing countries* vol. 14,9 982-986. 30 Sep. 2020, doi:10.3855/jidc.13274
- [7] NAÇÕES UNIDAS BRASIL. Organização Mundial da Saúde classifica novo coronavírus como pandemia. Março, 2020. Disponível em <https://nacoesunidas.org/organizacao-mundial-da-saude-classifica-novo-coronavirus-como-pandemia>.
- [8] Risch, Harvey A. “Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk COVID-19 Patients That Should Be Ramped Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis.” *American journal of epidemiology* vol. 189,11 (2020): 1218-1226. doi:10.1093/aje/kwaa093
- [9] Saiz-Rodríguez, Miriam et al. “Outpatient treatment of COVID-19 with steroids in the

phase of mild pneumonia without the need for admission as an opportunity to modify the course of the disease: A structured summary of a randomised controlled trial.” *Trials* vol. 21,1 632. 9 Jul. 2020, doi:10.1186/s13063-020-04575-w

[10] Sartor, Zach, and Burritt Hess. “Increasing the Signal-to-Noise Ratio: COVID-19 Clinical Synopsis for Outpatient Providers.” *Journal of primary care & community health* vol. 11 (2020): 2150132720922957. doi:10.1177/2150132720922957

[11] Shehab, Nadine et al. “US Hydroxychloroquine, Chloroquine, and Azithromycin Outpatient Prescription Trends, October 2019 Through March 2020.” *JAMA internal medicine* vol. 180,10 (2020): 1384-1386. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2594