

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 56/2020

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE PACIENTES INFECTADOS PELOS SARS CoV 2

Objetivo: Uma vez que é prerrogativa e ato médico a prescrição de tratamentos a seus pacientes, este documento vem oferecer aos profissionais de saúde uma fonte baseada em estudos científicos atualizadas e em consonâncias com sociedades das especialidades médicas.

Esta terceira revisão buscou referências nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), Google Scholar até o dia 17/07/2020 as 9:00.

SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES E DOS SEUS JULGAMENTOS

Intervenção	Benefício ¹	Risco ²	Custo ³	Acesso ⁴	Evidência ⁵	Recomendação
<i>Tratamento farmacológico da COVID-19</i>						
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina)	o	++	\$	✓✓	++oo baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) + Azitromicina	o	++	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Lopinavir/ritonavir	o	+	\$	✓	++oo baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Oseltamivir	o	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓↓ Contra o uso (forte)
Tocilizumabe	o	+	\$\$\$	✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Glicocorticosteroides	o	++	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Heparina em doses de anticoagulação	o	++	\$\$ ⁶	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
<i>Condições associadas à COVID-19</i>						
Oseltamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco)	+	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↑ A favor do uso (fraca)
Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados)	+	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↑↑ A favor do uso (forte)
Antibacterianos (profilático)	o	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso (fraca)
Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana)	++	o	\$	✓✓	Não avaliada	↑↑ A favor do uso

Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19: AMIB, SBI e SBPT.

Elaboração: 18 de maio de 2020

¹ Benefício clínico – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

² Risco – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

³ Custos diretos – \$: custos baixos; \$\$: custos moderados; \$\$\$: custos elevados. Avaliação qualitativa, considerando sistema público e saúde suplementar, com base em preços aferidos pelo Painel de Preços do Ministério da Economia, Banco de Preços em Saúde, tabela CMED e preços habituais praticados em mercado.

⁴ Acesso - x: indisponível; ✓: disponibilidade limitada no contexto brasileiro, seja do insumo, seja de profissionais com experiência no seu uso; ✓✓: boa disponibilidade no contexto brasileiro

⁵ Evidência avaliada de acordo com o GRADE. Níveis de confiança na evidência: ++++ alto; +++ moderado; ++oo baixo; +ooo muito baixo

⁶ Para custos, considerada anticoagulação terapêutica com heparina de baixo peso molecular, implicando em maiores custos.

Figura 1. Sumário das recomendações terapêuticas. Fonte: AMIB, Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2020.

- Cloroquina ou hidroxicloroquina

Uso desaconselhado nos casos leves ou graves

Diversas publicações vêm demonstrando a falta da eficácia desses 2 fármacos frente aos principais desfechos esperados para um tratamento: redução das internações, redução do tempo de internação e ventilação mecânica além da redução na mortalidade pela COVID-19. Os dados em relação aos efeitos adversos são conflitantes quanto a sua gravidade e frequência, e podem ocorrer se os pacientes não forem devidamente monitorizados, principalmente as arritmias cardíacas.

Em relação ao tratamento precoce, são escassas as publicações prospectivas. Recentemente o uso profilático após uma exposição conhecida (profilaxia pós exposição) não demonstrou grandes benefícios em relação ao aparecimento de sintomas ou necessidade de internação. Em outro estudo prospectivo publicado no *Annals of Internal Medicine* no dia 16/07/2020, investigou se a hidroxicloroquina poderia reduzir a gravidade do COVID-19 em pacientes adultos ambulatoriais (randomizado, duplo-cego, com grupo placebo). Esse *trial* concluiu que a hidroxicloroquina não reduziu substancialmente a gravidade dos sintomas em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve e precoce. Convém frisar que muitos estudos ainda estão em desenvolvimento. Entre eles, uma importante investigação de uso profilático por profissionais de saúde vem sendo conduzido e em fase de recrutamento (HERO-HCQ - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334148>), mas ainda sem resultados preliminares e por isso sem força suficiente para indicar uso com esta finalidade até o momento.

- **Ivermectina e nitazoxanida**

Uso desaconselhado nos casos leves ou graves

A ivermectina é um antiparasitário com amplo potencial antiviral apenas *in vitro*. Convém salientar que embora esse efeito antiviral *in vitro* também tenha sido demonstrado para outras doenças virais graves (Dengue, Zica, Chikungunya, Febre Amarela, dentre outras) mesmo assim a ivermectina nunca foi utilizada com tanta veemência. Além disso, estudos farmacocinéticos prévios com ivermectina em humanos já demonstraram que a dose estimada para tratamento a fim de alcançar as mesmas observadas *in vitro* estão muito distantes da dose mais elevada já utilizada de ivermectina em tratamento de humanos (120 mg), alcançando apenas uma concentração 17 vezes menor que a concentração *in vitro*. Dessa forma, as doses habitualmente oferecidas para a população brasileira contra a COVID-19 parecem não oferecerem nenhum efeito antiviral humanos. Além disso, o ajuste da dose de ivermectina para alcançar similares concentrações *in vitro* seria inviabilizada pelo seu elevado potencial de neurotoxicidade (confusão mental, amnésia, encefalopatias, coma). Até o momento, nenhum estudo com ivermectina em humanos foi publicado. Complementando, há um parecer da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 10 de julho de 2020 alertando sobre a não indicação desta droga por falta de potencial comprovado. Uma outra publicação local feita pela Universidade de São Paulo (USP) no campus de Ribeirão Preto não demonstrou o potencial *virucida* seletivo (eliminar apenas o vírus, mas não célula infectada) desta substância com doses previamente testadas.

Quanto à nitazoxanida, essa substância também apresentou potencial semelhante contra SARS CoV 2 *in vitro*. Também já foi testada no passado com alguma base metodológica em pacientes com infecção pelo vírus influenza, com impacto na redução de tempo de internação nas infecções por este vírus. Entretanto, os estudos para fases precoces da COVID-19 estão ainda em andamento.

- **Azitromicina**

Uso para tratamento/profilaxia da COVID-19 desaconselhado em casos leves ou graves

Uso aconselhado nos casos com necessidade de internação ou nos casos ambulatoriais onde haja suspeita de pneumonia com etiologia ainda desconhecida.

Azitromicina é um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos com ampla atividade imunomoduladora estudada em lesões dermatológicas específicas, assim como na prevenção de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com outras ações potenciais.

Nos casos de infecção bacteriana suspeita ou onde os pacientes (mesmo não graves) tenham sintomas compatíveis com pneumonia e não seja possível descartar infecção bacteriana, ela tem seu benefício para uso. Como agente profilático, deve ter sua prescrição desencorajada. É fundamental que protocolos locais de uso de antimicrobianos sejam seguidos em relação à prescrição desta e de outros fármacos.

- **Uso combinado destas drogas (Ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina)**

Uso desaconselhado nos casos leves ou graves

Exceto no caso da azitromicina como antimicrobiano nos casos graves, a utilização destes fármacos é desaconselhada no tratamento específico do SARS CoV 2. Recentemente, foi divulgado um estudo retrospectivo demonstrando um possível impacto positivo destas associações publicados por um grupo Americanos do *Henry Ford Hospital* acerca do uso precoce e combinado. Entretanto, este estudo apresenta diversas deficiências metodológicas. Entre elas, destacam-se dois importantes equívocos explicitados na tabela 1 do referido artigo. Ao apresentar que os grupos tratados com hidroxicloroquina isoladamente ou associada a azitromicina apresentavam, respectivamente, 78,9% e 74,3% dos pacientes sob corticoterapia, esses dados contrastavam-se com os pacientes “sem medicamentos” os quais apresentavam apenas 35,7% sob corticoterapia. Da mesma forma, o uso de tocilizumab (antagonista dos receptores de IL-6) foi superior em todos os grupos tratados com hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina, sendo, portanto, relevantes vieses dessa investigação sequer comentados/mencionados na seção de Discussão do artigo.

Um grupo francês de Marselha demonstrou de forma retrospectiva possíveis benefícios com o tratamento precoce da associação de hidroxicloroquina e azitromicina culminando com melhor desfecho clínico e redução de carga viral. Entretanto, estes benefícios ainda carecem de resultados robustos prospectivos os quais ainda estão sendo desenvolvidos por inúmeras instituições de pesquisa em todo o mundo. Até o momento estão registrados nove (9) estudos no clinicaltrials.gov que podem ser conferidos no link:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=hydroxychloroquine+and+azithromycin&term=COVID-19&cntry=&state=&city=&dist=>

- **Corticoterapia (Dexametasona ou Metilprednisolona)**

Considerar o uso em casos que necessitem de internação e desaconselhado em casos leves

Apesar da falta de estudos com maior peso estatístico, a corticoterapia teve impacto positivo na redução da necessidade de ventilação mecânica e mortalidade, principalmente no estudo RECOVERY, da universidade de Oxford.

Lembramos ainda que nos pacientes usuários crônicos dessas medicações ou naquelas cujo uso esteja indicado sobre outros cenários, como síndrome hemofagocítica e choque refratário por exemplo, as posologias devem seguir as recomendações específicas.

Doses dos estudos (tempo de tratamento – 5 a 10 dias):

- Dexametasona: 6mg a 20mg/dia
- Metilprednisolona: 40 a 120mg/dia

- **Anticoagulação**

Uso profilático aconselhado em pacientes internados, inclusive os não críticos. Doses plenas devem ser utilizadas baseadas em critérios específicos de trombose.

- Pacientes com hipoxemia refratária e D-dímero > 6x o limite normal ou com perspectiva de atingir esse valor conforme a curva de elevação (Anticoagulação plena);
- Na ausência de D-dímero, usar o escore de coagulopatia induzida pela sepse (ISTH SIC \geq 4 pontos) (anticoagulação plena);
- Pacientes com diagnóstico radiológico de tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda (anticoagulação plena);

Doses:

- Enoxaparina: 40mg a 60mg SC 1x/dia
- Heparina não fracionada: 5.000 UI SC 2 a 3 vezes ao dia

As doses de anticoagulação plena deverão respeitar os protocolos locais para cada fármaco.

Obs: Ficam revogadas as NOTAS TÉCNICAS COVID-19 nº 29/2020 e 42/2020

Vitória, 17 de julho de 2020.

COMISSÃO TERAPÊUTICA DA COVID-19

Bil Randerson Bassetti

Vice-presidente da Sociedade de Infectologia
do Espírito Santo

Albano Siqueira Muniz Teixeira da Silva

Coordenados das Unidades de Terapia
intensiva do HEUE

Thiago de Melo Costa Pereira

Pesquisador e professor de Farmacologia da
Universidade Vila Velha e Instituto Federal do
Espírito Santo

Gabriel Vieira Rangel Pereira

Coordenador das Unidades de Terapia
intensiva do HEJSN

Jetele Del Bem Seleme Piana

Presidente da Associação Capixaba de
Medicina de Família e Comunidade

REFERÊNCIAS

Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 16. doi: 10.7326/M20-4207. Epub ahead of print. PMID: 32673060.

Doshi P. The elusive definition of pandemic influenza. *Bull World Health Organ*. 2011 Jul 1;89(7):532-8. doi: 10.2471/BLT.11.086173. PubMed PMID: 21734768; PubMed Central PMCID: PMC3127275.

Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006 Aug;12(4):294-304. Review. PubMed PMID: 16912357.

FDA, 2017. Reference ID: 4047416. Acesso em 20/03/2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf

Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier PE, Tissot-Dupont H, Chabrière E, Stein A, Deharo JC, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Jacquier A, La Scola B, Brouqui P, Drancourt M, Parola P, Raoult D; IHU COVID-19 Task force. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jun 25:101791. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101791. Epub ahead of print. PMID: 32593867; PMCID: PMC7315163.

Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun;35:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738. Epub 2020 May 5. PMID: 32387409; PMCID: PMC7199729.

Lebeaux D, Revest M. No evidence of clinical benefits of early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: Comment on "Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France". *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul 3;36:101819. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101819. Epub ahead of print. PMID: 32629139; PMCID: PMC7332914.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with

at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289548; PMCID: PMC7151271.

Abdel-Hamid H, Oddis CV, Lacomis D. Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve.* 2008 Sep;38(3):1206-10. doi: 10.1002/mus.21091. PubMed PMID: 18720511.

Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0. eCollection 2020. PubMed PMID: 32194981; PubMed Central PMCID: PMC7078228.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32205204.

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Março de 2020. Acesso em 31/03/2020. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf>

New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey; Toshiaki Iba, Marcello Di Nisio, Jerrold H Levy, Naoya Kitamura, Jecko Thachil; Iba T, et al. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046 1

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy; Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun; *J thromb Haemost*; 27 mar 2020; 10.1111/jth.14817

Falavigna M et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação Brasileira de Terapia Intensiva, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, *Ver Bras Ter Intensiva*, 2020;32(2):166-196

Management of Persons with COVID-19 – NIH Covid Treatment Guidelines. Update 12 April – disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>

Antithrombotic Therapy Patients with COVID-19 - NIH Covid Treatment Guidelines. Update May – disponível em: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>

Marini JJ, Gattinon L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*, 2020

Rosemberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA, 2020.

Dias VMCH, et al. Atualizações sobre Tratamento da COVID-19. Journal of Infection Control, 2020.

Schiffer JT, et al. An Early Test-and-Treat Strategy for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Open Forum Infectious Disease, 2020.

Fan J, et al. Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients. CID, 2020.

Arshad S. et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. International Journal of Infectious Diseases, 2020.

Colson P, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, 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, 2020.

Boulware DR, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. NEJM, 2020

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201

Healthcare Worker Exposure Response and Outcomes of Hydroxychloroquine (HERO-HCQ)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334148>

Jornal da USP. 13/07/2020 - <https://jornal.usp.br/ciencias/pesquisa-reprova-vermifugos-e-revela-novos-candidatos-a-terapia-contra-covid-19/>
