

TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19

Valéria Florêncio (Enf, Esp), **Pérciles Dourado** (BM, Msc)
Luciana Vieira (Ft, Msc, PhD), **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)
31 de março de 2021

Uma resposta a ser alcançada durante a pandemia da COVID-19 é qual terapia medicamentosa a ser utilizada de forma exitosa e sem comprometer a saúde do paciente. Desde o surgimento dos primeiros casos, cientistas do mundo inteiro têm elaborado estudos de novos medicamentos ou de reaproveitamento de medicamentos que combata o vírus da COVID-19 ou, pelo menos, minimize os danos causados pela doença. No entanto, mesmo após vários estudos, os cientistas estão divididos entre aqueles que apoiam o uso de determinados fármacos para impedir o agravamento da doença ou até mesmo a contaminação pelo vírus (o chamado “kit-covid”) e aqueles que afirmam ser uma falácia o uso de tais medicamentos e que o uso dos mesmos pode inclusive comprometer ainda mais a saúde do paciente.

Os principais fármacos pesquisados para o tratamento precoce da COVID-19 são:

- Ivermectina – indicada para o tratamento de infecção por parasitas como a estrogiloidíase intestinal, oncocercose, filariose (elefantíase), escabiose (sarna), pediculose (infestação de piolho) e ascaridíase. As reações adversas mais comuns são diarreia, náusea, falta de disposição, dor abdominal, falta de apetite, constipação e vômitos, no entanto em situação de superdosagem o paciente pode apresentar ataques convulsivos, alteração do equilíbrio, dispneia e alterações na sensibilidade (ABBOTT, 2021). De acordo com Alam et al (2020), esta droga já apresentou eficácia satisfatória contra vírus de ácido ribonucléicos (RNA) como da Zika, influenza A, febre amarela e outros, assim como contra vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) como o parvovírus e o herpes vírus bovino.
- Cloroquina ou Hidroxicloroquina – medicamento de uso oral, com efeito acumulativo é indicado para tratamento de afecções reumáticas e dermatológicas, artrites reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico ou discoide e tratamento da malária. Reações adversas muito comuns ou comuns do uso deste fármaco são o aparecimento de dores abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, visão turva, cefaleia, perda do apetite, mudança rápida do humor, erupção cutânea e prurido. Seu uso prolongado pode provocar retinopatias, mesmo em doses terapêuticas. A superdosagem pode levar a choque cardiovascular, convulsões, hipocalemia, hipoglicemia, alterações do ritmo e condução cardíaca (prolongamento do intervalo QT, arritmias, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular), parada cardíaca e respiratória e morte súbita (EMS, SD).

- Corticóides – as drogas desta categoria mais utilizados são a prednisona e a dexametasona.
 - ✓ Prednisona – indicada principalmente para doenças osteomusculares, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas e distúrbios do colágeno, promovendo um efeito anti-inflamatório, antireumático e antialérgico. Entre os males mais comuns provocados pelo uso da medicação estão alterações eletrolíticas (retenção de sódio, perda de potássio, aumento da pressão arterial), alterações osteomusculares (fraqueza muscular, perda de massa muscular, osteoporose), alterações gastrointestinais (hemorragia gástrica, distensão abdominal), entre outras. A retirada rápida do uso da medicação pode provocar insuficiência da suprarrenal (ACHÉ, 2017).
 - ✓ Dexametasona – tem ação anti-inflamatória, indicada para doenças alérgicas, articulares (reumáticas/artrites), pulmonares, entre outras. É contra indicada para infecções fúngicas. O uso prolongado pode provocar imunossupressão. Alguns dos males que podem aparecer com seu uso são retenção de líquido, retenção de sódio, hipocalcemia, hipertensão arterial, hipersudorese, formigamento, convulsões, vertigem, cefaleia, entre outros (FRESENIUS KABI, 2021).
- Azitromicina – antibiótico indicado para infecções do trato respiratório superior (sinusite, faringite) e inferior (bronquite e pneumonia bacterianas), afecções da pele e tecidos moles, otite média, infecções genitais (cancro mole, clamídia, gonorréia e sífilis). Os efeitos indesejados podem ser a diarreia, vômitos, desconforto abdominal, dispepsia, hepatite medicamentosa, cefaleia, convulsões, astenia e mal-estar geral (EUROFARMA, 2016)
- Antivirais (AV) - Os principais AV testados contra a COVID 19 são o remdesivir, lopinavir e ritonavir.
 - ✓ O remdesivir é um medicamento experimental utilizado inicialmente para a doença ebola e testado para a COVID – 19. A principal reação adversa encontrada até o momento foi o aumento das transaminases, seguido de cefaleia, náuseas e erupções cutâneas. Todos os estudos realizados para determinar as interações medicamentosas foram *in vitro*. Não há estudo suficiente sobre sua ação e reações adversas no período gestacional ou de amamentação. Não foram avaliados a farmacocinética da droga no comprometimento hepático e renal e nem em populações específicas por sexo, idade e raça. Esta medicação não deve ser utilizada concomitantemente com a Cloroquina ou Hidroxicloroquina (EC, 2020).
 - ✓ Lopinavir/ritonavir – inibidor da protease que controla a quantidade de vírus circulante no organismo e aumenta o número de células de defesa. Esta droga é indicada, em combinação com outras drogas, para o tratamento da infecção do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). As reações adversas mais comuns são:

diarreia, náuseas e infecções do trato respiratório superior (ABBVIE BRASIL, 2020).

- Interferon beta-1a – indicado no tratamento de esclerose múltipla ou eventos de desmielinização. Contraindicado a pacientes com depressão severa, pensamentos/ideação suicida, gestantes, lactantes e menores de 12 anos. As reações adversas muito comuns e comuns são: cefaleia, mialgia, calafrios, febre, perda de apetite, astenia, insônia, depressão, rubor, coriza, diarreia, náuseas, vômitos, dormência ou formigamento da pele, erupções cutâneas, hematomas, rigidez muscular e articular. Alguns pacientes podem apresentar alterações hepáticas (BIOGEN, 2017).

No intuito de atualizar o andamento dos estudos sobre o tratamento precoce da COVID-19 foi feito uma revisão bibliográfica nas principais revistas médicas especializadas, bibliotecas virtuais (PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scielo), além de órgãos governamentais (OPAS, OMS, FDA) e centros especializados (CDC), entre outros. Foram encontrados 38 estudos, sendo que apenas 17 estudos estavam publicados com resultados, pelo menos preliminares, da fase 3. Assim aqui é apresentado um resumo dos resultados das principais pesquisas, sejam os mesmos a favor ou contra o tratamento precoce da doença.

Um estudo observacional realizado com 118 profissionais da saúde em um hospital na cidade Dhaka (Bangladesh), sendo 60 do grupo controle e 58 do grupo experimental, chegou a conclusão que o uso mensal de 12mg de ivermectina durante 4 meses reduz significativamente a contaminação dos profissionais pelo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo a infecção no grupo controle de 73,3% e no grupo experimental de 6,9%. Apesar do resultado positivo, o próprio estudo conclui que devido a pequena amostra, os resultados não podem ser generalizados e estudos em larga escala devem ser realizados para verificar a eficácia da droga como uma profilaxia para o contágio do SARS-CoV-2 (ALAM et al., 2020).

Estudo semelhante realizado por Ahmed et al. (2021) testou por um período de 5 dias o uso da ivermectina e ivermectina + doxiciclina em pacientes com COVID-19. Os pacientes que usaram o placebo negativaram a carga viral em média de 12,7 dias, os que usaram somente a ivermectina em 9,7 dias e a combinação ivermectina/doxiciclina em 11,5 dias. Os autores afirmam que a ivermectina é eficaz, no entanto há necessidade de ensaios clínicos maiores para confirmar os resultados.

A FDA (2021) proibiu o uso de ivermectina para o tratamento humana da COVID-19 alegando que esta droga não é um antiviral e deve ser usado, nas doses recomendadas para humanos, no tratamento contra parasitas. A agência alerta que a overdose pode provocar danos como ataxia, bradipneia, ptose, redução de atividade, midríase, coma e morte.

Baseada nas evidências mais recentes, a Agência Europeia de Medicamentos – EMA, também se posicionou contrária ao uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19. Segundo a agência, apesar de estudos laboratoriais indicarem que esta droga pode bloquear a replicação do SARS-CoV-2, esta ação só foi observada quando foram usadas concentrações de ivermectina muito maiores do que aquelas autorizadas para os seus usos já estabelecidos, fato que traz um risco muito alto de toxicidade para o paciente (EMA, 2021).

Estudo realizado em Dallas que levou em consideração as bases fisiológicas, demonstra que o paciente pode receber tratamento ambulatorial eficaz baseado em cinco princípios: redução da transmissão, uso de terapia antiviral combinada, terapia antitrombótica, uso de imunomoduladores e oxigenioterapia, no entanto este estudo não teve ensaio clínico para confirmar essas premissas (McCULLOUGH, 2020). Bianchi (2020) afirma ser necessário ensaios clínicos e uma população amostral significativa para comprovar a eficácia destes fármacos no tratamento da COVID-19.

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), com base em revisão de vários estudos sobre o tratamento da COVID-19, informa que, até o presente momento, não há evidências suficientes de benefícios e segurança terapêutica no uso de nenhuma medicação como tratamento preventivo da COVID-19 (SBI, 2020). A WHO (2021) corrobora com a SBI ao concluir um ensaio clínico com quatro medicamentos (rendesivir, hidroxicloroquina, interferon beta-1a e lopinavir). O estudo foi realizado em 405 instituições de 30 países e com a participação de 11.300 pessoas adultas separados em 5 grupos de forma randomizada. Os resultados apontaram que nenhum dos medicamentos reduziram significativamente a mortalidade, o uso de ventilação mecânica ou o tempo de internação, seja na população geral ou nos grupos.

O antiviral Rendesivir é o primeiro medicamento com indicação aprovada para o tratamento da COVID-19 no Brasil, não deve ser vendido em farmácias e seu uso é estritamente hospitalar. O registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 12 de março de 2021 foi concedido de forma condicional, mediante assinatura de um termo de compromisso em que o laboratório deve continuar os estudos e apresentar os dados complementares sobre o produto ao longo de sua utilização (ANVISA, 2021).

Em um consenso elaborado entre as principais associações médicas brasileiras (intensivista, infectologia e pneumologia e fisiologia) sobre o tratamento ambulatorial ou hospitalar da COVID-19, devido a nível baixo de evidências, não recomendam o uso da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina (exceto em pacientes com diagnóstico de pneumonia bacteriana), oseltamivir, lopinavir/ritonavir, glicocorticóides, tocilizumabe (anti-interleucina 6), heparinas (exceto para pacientes hospitalizados com evidências de distúrbios de coagulação)(FALAVIGNA et al, 2020).

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL, 2020) em revisão sistemática rápida sobre o uso da hidroxicloroquina observou que os estudos publicados até aquele momento possuem limitações sérias na metodologia utilizada, reduzindo a confiança nos seus resultados, e que “*não foi identificado benefício da hidroxicloroquina na negatificação da carga viral, na necessidade de ventilação mecânica e na melhora do aspecto radiológico*”, sendo o risco de eventos adversos maiores naqueles que fizeram uso da droga.

Diante da revisão realizada deve-se considerar que há vários centros de pesquisas buscando um tratamento ambulatorial ou hospitalar contra a COVID-19, e que os estudos que afirmam ter encontrado um fármaco eficaz contra a doença não podem ser utilizados de forma generalizada devido as limitações encontradas na metodologia aplicada ou pelo número reduzido da população amostral. Os estudos que negam a eficácia de tratamento precoce utilizam-se das limitações e principalmente do risco de aumento de efeitos adversos para determinar como “não recomendado” o tratamento precoce, seja ambulatorial ou hospitalar.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT Laboratórios do Brasil Ltda. Bula do paciente Revectina (ivermectina). 2021. Acesso em 30/03/2021.
- ABBVIE BRASIL. AbbVie Pharmaceutical Research & development - Brasil. Bula Kaletra (lopinavir/ritonavir). 2020. Acesso em 31/03/2021.
- ACHÉ. Biosintética. Prednisona. 2017. Acesso em 30/03/2021.
- AHMED, Sabeena et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Acesso em 22/03/2021.
- ALAM, Mohammed Tarek et.al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka - An Observational Study. 2020. DOI: 10.24018/ejmed.2020.2.6.599. Acesso em 19/03/2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus. 2021. Acesso em 31/03/2021.
- BIANCHI, Breno. Revisão da Farmacoterapia emergente da COVID-19. 2020. DOI: 10.1002/phar.2398 . Acesso em 29/03/2021.
- BIOGEN. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Avonex (betainterferona 1a). 2017. Acesso em 31/03/2021.
- EC - EUROPEAN COMMISSION. Veklury (remdesivir): anexo 1 - resumo das características do medicamento. Acesso em: 30/03/2021.
- EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomized clinical trials. 2021. Acesso em 31/03/2021.
- EMS S/A. Sulfato de hidroxicloroquina. SD. Acesso em 30/03/2021.
- EUROFARMA. Astro - azitromicina di-hidratada. 2016. Acesso em 0/03/2021.
- FALAVIGNA, Maicon et al. 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. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039. Acesso em 19/03/2021.

FDA - Food & Drug Administration. Why You Shouldn't Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. 2021. Acesso em 22/03/2021.

FRESENIUS KABI. Nova Farma Industria Farmacêutica Ltda. Corticoïdex - Fosfato dissódico de dexametasona. 2021. Acesso em 30/03/2021.

MCCULLOUGH, P. A. et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. The American Journal of Medicine. 2020 DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003. Acesso em 25/03/2021.

NATS-HSL. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. 2020. Acesso em 25/03/2021.

SBI. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo Coronavírus nº 15: uso de medicamentos para COVID-19. 2020. Acesso em: 29/03/2021

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184. Acesso em 22/03/2021.