

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Avaliação de Terapias Medicamentosas utilizadas no Manejo da
COVID-19: Análise de Risco e Benefício do “*Kit COVID*” e
Prospecção de Potenciais Tratamentos

Thais Moreira Mota

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4.1. Manejo Farmacológico	8
4.1.1. Cenário Brasileiro	8
4.1.1.2. Alta nas Vendas	13
4.1.2 Avaliação de Risco e Benefício de Tentativas Terapêutica	15
4.1.2.1 Kit COVID	15
Cloroquina e Hidroxicloroquina	15
Agentes antimicrobianos	18
Ivermectina	21
4.1.2.2. Terapias Promissoras	23
Corticosteroides	23
Rendesivir	26
Plasma Convalescente	30
Anticorpos Monoclonais	33
4.1.2.3. Outras terapias em análise	39
5. CONCLUSÃO	44
6. BIBLIOGRAFIA	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CQ	Cloroquina
ECR	Estudo Clínico Randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMP	Importina
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Plasma Convalescente
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
R-ECA2	Receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2
RAM	Resistência Antimicrobiana
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TNF	Fatores de Necrose Tumoral
UTI	Unidades de Terapia Intensiva

RESUMO

MOTA, T.M. **Avaliação de Terapias Medicamentosas utilizadas no Manejo da COVID-19: Análise de Risco e Benefício do “Kit COVID” e Prospecção de Potenciais Tratamentos.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico, COVID-19, Eficácia, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

INTRODUÇÃO: A COVID-19, infecção causada pelo SARS-CoV-2, teve início no final de 2019 em Wuhan na China e poucos meses depois já foi considerada uma pandemia pela OMS. O Brasil é o segundo país com maior número de mortes, totalizando em outubro de 2021 mais de 606 mil óbitos, das quase 5 milhões de mortes ao redor do mundo. Diante deste cenário, a automedicação e prescrição de fármacos *off label* foi altamente incentivada no país, mesmo não havendo evidências científicas de eficácia e segurança da maioria destes fármacos utilizados no tratamento da COVID-19. **OBJETIVO:** Avaliar as atuais e potenciais intervenções farmacológicas utilizadas no manejo da COVID-19 e seus potenciais riscos e benefícios. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Pesquisa bibliográfica focada em recomendações de diretrizes de referência e revisão de artigos publicados nos anos de 2020 e 2021 nas bases de dados do *PubMed* e *Cochrane Library*, selecionando artigos sobre a COVID-19 e potenciais fármacos que foram avaliados para o manejo da doença. **RESULTADOS:** O manejo farmacológico da COVID-19 no Brasil levou a uma alta no uso dos medicamentos hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina, azitromicina, nitazoxanida e complexos vitamínicos, sendo recomendada suas prescrições pelo ministério da saúde. Nenhum destes medicamentos apresentou eficácia comprovada com evidências científicas de qualidade na redução da mortalidade e necessidade de ventilação mecânica associadas à doença. Até o momento não há nenhum fármaco que promova a cura da COVID-19, entretanto o uso de corticosteróides foi eficaz na redução da mortalidade em pacientes com a doença grave e crítica. Diversos anticorpos monoclonais também mostraram resultados promissores, porém seu alto custo associado é um fator que impede a viabilidade do uso disseminado e dificulta a democratização ao acesso a esta tecnologia de saúde. **CONCLUSÃO:** Os fármacos do KIT COVID não apresentam evidências de qualidade de benefício clínico e expõem o paciente a riscos e sequelas desnecessários. A gestão da pandemia no país induziu médicos e a população em geral a aderir ao uso incorreto destes medicamentos e promoveu uma sensação de falsa proteção.

Terapias com corticosteroides, rendesivir, plasma convalescente, anticorpos monoclonais e inibidor de enzimas JAK demonstraram potenciais benefícios em desfechos de eficácia como redução da mortalidade ou dias de hospitalização/necessidade de ventilação mecânica relacionada à COVID-19, porém fatores como o alto custo limitam seu uso de forma disseminada e eficiente, sendo os corticosteroides a única classe terapêutica de amplo acesso até o momento.

1. INTRODUÇÃO

Desde o final de 2019, a humanidade vem enfrentando a pandemia da infecção causada pelo SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* ou Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2), popularmente conhecida como COVID-19 (do inglês *Coronavirus disease 2019*). O SARS-CoV-2 faz parte de uma família de vírus chamada Coronavírus, já conhecida por causar síndromes respiratórias. No ano de 2002, um membro desta família foi responsável pela epidemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus (SARS-CoV) na China, e, em 2012, pela epidemia da Síndrome Respiratória do Oriente Médio do Coronavírus (MERS-CoV do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*), porém nenhuma destas ocorrências teve a magnitude da atual pandemia (DE WIT, 2016). A infecção causada pelo SARS-CoV-2 surgiu na cidade de Wuhan na China, em dezembro de 2019, sendo considerada uma pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Segundo dados da OMS, o Brasil é o segundo país com maior número de mortes pela COVID-19, sendo o país com mais vítimas pela pandemia no ano de 2021, superando países com populações expressivamente maiores como a China e a Índia. No mês de abril de 2021, registrou-se a pior fase no país, atingindo os maiores números de mortes, ultrapassando 4 mil vítimas diárias da COVID-19. Até o dia 27 de outubro de 2021 o país contabilizou 606.726 óbitos e 21.765.420 casos confirmados do total de 244.385.444 casos mundiais e 4.961.489 mortes ao redor do mundo (OMS, 2021a).

Fisiopatologia

A COVID-19 é uma doença com manifestação clínica variada, apresentando desde casos assintomáticos ou com sintomas leves, a casos graves que acarretam hospitalização e morte. A fisiopatologia da COVID-19 pode ser caracterizada por dois grandes processos: inicialmente a doença é causada principalmente pela replicação do SARS-CoV-2 e, depois, a doença parece ser agravada pela resposta imune e inflamatória desregulada contra o vírus. De acordo com a gravidade da doença, o curso clínico da COVID-19 pode ser classificado em três estágios: infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperinflamatória (CIACCIO, 2020)

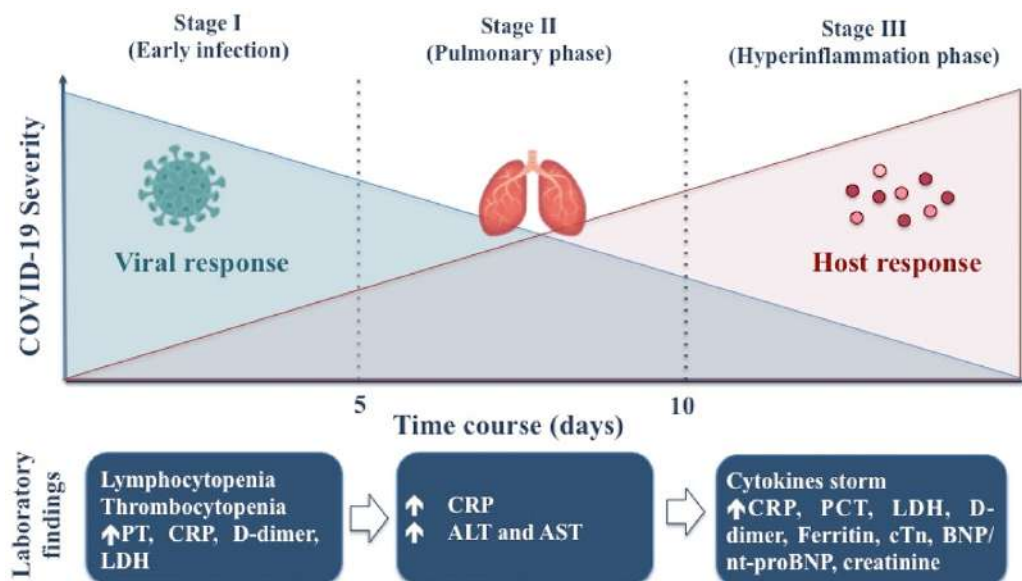


Fig 1: Retirado de Ciaccio M et al (2020). Progressão do curso clínico e caracterização de biomarcadores de cada fase da infecção por COVID-19.

Em casos graves têm-se a presença da síndrome respiratória aguda grave (SARS), manifestada geralmente de 7 a 10 dias após o início da infecção, devido à rápida replicação viral, com aumento das citocinas pró-inflamatórias e infiltrados de células inflamatórias, caracterizando o que é chamado de tempestade de

citocinas, havendo a presença também de alterações hematológicas e de coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte (CIACCIO, 2020).

Na primeira fase ocorre a ligação do SARS-Cov-2 com receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (R-ECA2) para adentrar às células. Estes receptores estão presentes em muitos tecidos, mas são altamente expressos nas células epiteliais alveolares do parênquima pulmonar (JERMAIN, 2020). Nesta etapa, a maioria dos pacientes apresenta sintomas não específicos, como tosse seca e febre, associados com a resposta inflamatória inicial, mediada principalmente por monócitos e macrófagos, tendo a linfocitopenia (contagem de linfócitos reduzida) como um *hallmark* deste estágio (CIACCIO, 2020).

A fase pulmonar é caracterizada pela pneumonia viral, associada com inflamação localizada no pulmão. Aqui também é possível observar linfopenia, com aumento das transaminases e biomarcadores de inflamação sistêmica, como a proteína C reativa (PCR), sendo, em alguns casos, necessária a hospitalização (CIACCIO, 2020).

A terceira e mais grave fase é caracterizada pela inflamação sistêmica com a tempestade de citocinas, e diversos biomarcadores inflamatórios significativamente aumentados. A tempestade de citocinas é definida como uma resposta inflamatória sistêmica aumentada devido a liberação de altas quantidades de citocinas pró inflamatórias, levando a concentrações elevadas de citocinas como IL-6, IL-2, IL-7, TNF- α , interferon (IFN)- γ , entre outras. Nesta situação é necessário o manejo em unidades de terapia intensiva (UTI) e os pacientes podem apresentar dano cardíaco, renal e neurológico, com acometimentos de diversos órgãos, como ilustrado na figura 2:

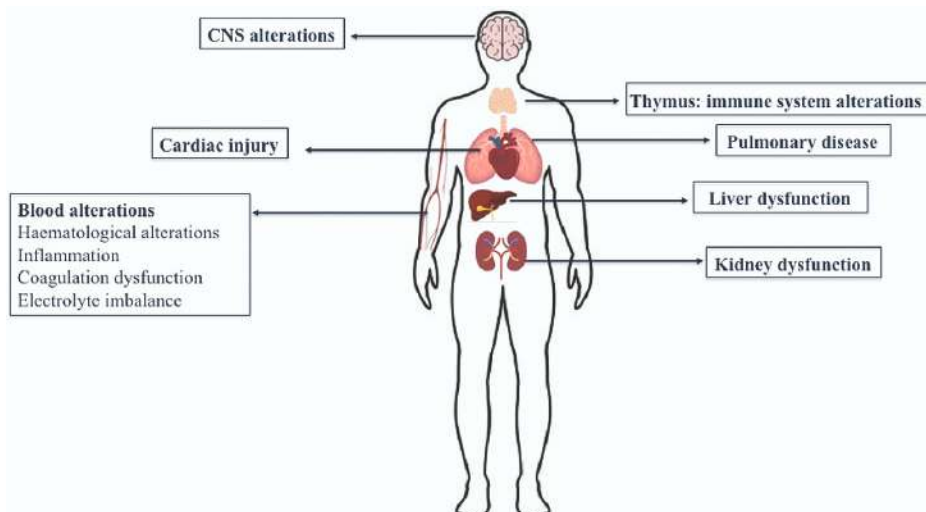


Fig 2: Fonte: CIACCIO, 2020. Principais órgãos com acometimento associado à COVID-19.

Tendo em vista as fases descritas acima, previa-se que terapias antivirais seriam mais eficazes no início da infecção, enquanto que terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras teriam como alvo a segunda e terceira fase da infecção (PCDT, 2021).

Classificação:

Os casos de COVID-19 podem ser classificados de acordo com o grau de gravidade. A seguir está a descrição dos níveis de gravidade da doença, de acordo com os critérios definidos pela OMS (OMS, 2021b):

- COVID-19 não grave: Definida pela ausência de qualquer critério de COVID-19 grave ou crítica.
- COVID-19 grave: Definida pela presença de pelo menos um dos critérios abaixo:
 - Saturação de oxigênio <90%;
 - Frequência respiratória >30 respirações/minuto (r/m) em adultos e em crianças com >5 anos; ≥60 r/m em crianças com <2 meses; ≥50 r/m em crianças de 2 a 11 meses; e ≥40 em crianças de 1–5 anos.
 - Sinais de dificuldade respiratória grave (uso de músculos acessórios, incapacidade de terminar frases completas e, em crianças, muito

forte retração da parede torácica, grunhido, cianose central ou presença de qualquer outro sinal de perigo em geral).

- COVID-19 crítica: Definida pela presença de critérios de síndrome respiratória aguda grave (SARS), sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiria o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasivo ou não invasivo) ou terapia vasopressora.

A OMS coloca que esses critérios e limites, descritos no parágrafo anterior, podem diferir no caso de pacientes com condições especiais, como aqueles acometidos pela doença pulmonar obstrutiva crônica.

A condução do manejo farmacológico deve considerar a gravidade da doença, sendo que as recomendações de tratamento são segmentadas em casos críticos, graves e não-graves.

2. OBJETIVO(S)

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise dos potenciais fármacos que estão sendo utilizados no manejo da COVID-19, levando em consideração os possíveis riscos que os mesmos podem trazer quando utilizados de forma incorreta, sem a comprovação de eficácia e segurança, e quais podem ser as consequências a curto e longo prazo deste uso em massa.

Além deste ponto, visa-se explorar também o que tem se mostrado promissor no tratamento de pacientes com COVID-19 em diferentes graus de gravidade da doença e qual é o impacto do manejo farmacológico sobre desfechos como mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, somado ao controle do quadro clínico da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita revisão bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados das plataformas de pesquisa Pubmed e Cochrane Library. As palavras chaves

utilizadas, em português e inglês, respaldadas pelos sinônimos da plataforma DeCS/MeSH, foram: Tratamento Farmacológico, COVID-19, Eficácia, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

Foi feito também o levantamento de recomendações de diretrizes da OMS e do PCDT brasileiro; das agências regulatórias ANVISA e FDA, e da agência de avaliação de tecnologias em saúde CONITEC, quando disponível.

Critérios de Inclusão: Artigos publicados em 2020 e 2021, em português ou inglês, sujeitos humanos, estudos clínicos e/ou meta-análises e/ou revisões sistemáticas e/ou recomendações de diretrizes que incluíssem entre seus desfechos efeitos sobre a mortalidade da COVID-19. A seleção foi feita após a revisão dos títulos e resumos. **Critérios de Exclusão:** Estudos de baixo nível de evidência (Estudos de Casos isolados ou estudos *in vitro*), estudos restritos à SARS-CoV e/ou MERS-CoV, não publicados na língua inglesa ou portuguesa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Manejo Farmacológico

4.1.1 Cenário Brasileiro:

A ausência de conhecimento a respeito de tratamentos para infecção causada pelo SARS-CoV-2 levou a incessantes buscas terapêuticas para a doença. Isto promoveu o uso de drogas *off-label* (uso em indicações não aprovadas em bula) visando a melhora ou cura do quadro infeccioso. No Brasil foi amplamente incentivado e prescrito o uso de medicamentos que compõem o chamado “Kit COVID”, composto pelos fármacos como hidroxicloroquina (HCQ), azitromicina, ivermectina (IV), nitazoxanida, corticosteroides sistêmicos e suplementos vitamínicos, como colecalciferol (vitamina D) e ácido ascórbico (vitamina C).

O uso de fármacos como a hidroxicloroquina e a azitromicina foi explicitamente incentivado por figuras políticas de influência, como pelo ex-presidente dos Estados Unidos da América, Donald Trump. Ele afirmou em uma de suas redes sociais, no dia 21 de março de 2020, que a “hidroxicloroquina e a azitromicina teriam uma chance real de ser uma mudança em um dos maiores jogos da história da medicina”, encorajando a população a solicitar aos seus médicos estas prescrições. Três dias após esta declaração, uma pessoa nos EUA morreu após ingerir um produto contendo fosfato de cloroquina destinado para tratamento de aquários na tentativa de prevenir a COVID-19 (FDA, 2020a).

No dia 28 de março de 2020, a FDA autorizou a prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina para uso emergencial em pacientes hospitalizados e diagnosticados com COVID-19, na impossibilidade de inclusão do paciente em estudos clínicos randomizados (ECR) (FDA, 2020b). Apesar da aprovação ser direcionada para casos em que não havia a possibilidade de inclusão do paciente em ECR, epidemiologistas alertaram que a autorização da FDA poderia levar à prescrição disseminada destes fármacos sem equalizar os possíveis eventos adversos neurológicos e cardiotoxicos já conhecidos pelas indicações aprovadas da HCQ. Essa decisão do FDA dificultou também a inclusão de participantes em ECR necessários para avaliar a eficácia e segurança no tratamento da COVID-19, uma vez que os participantes já poderiam ter acesso ao suposto tratamento fora dos estudos com a ideia de que os fármacos fossem eficazes após autorização de uso emergencial (LENZER, 2020).

O uso da HCQ também passou a ser incentivado por Trump como prevenção contra COVID-19, tendo sido declarado por ele que estava tomando o medicamento “há semanas” em 18 de maio de 2020, contrariando orientações da própria FDA de não utilizar o fármaco fora de ECR.

Não demorou muito para que o mesmo ocorresse também no Brasil. Em março de 2020, o atual presidente Jair Bolsonaro iniciou a promoção do uso de HCQ, demonstrando em diversos discursos estar alinhado com os pensamentos de

Trump. Bolsonaro testou positivo para COVID-19 em julho de 2020 e associou sua melhora ao uso da CQ declarando ser “a prova viva de que a cloroquina deu certo”. Segundo o jornal O Globo, até maio de 2021, Bolsonaro havia defendido o uso de CQ em 23 discursos oficiais (OGLOBO, 2021).



Fig 3: Reprodução BBC Brasil. Jair Bolsonaro promoveu ativamente o uso da hidroxicloroquina.

O Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário da USP (CEPEDISA), em um levantamento feito para o boletim informativo “Direitos na Pandemia”, revela que houve ao menos quatro medidas federais promovendo diretamente ou facilitando a prescrição de HCQ no período de março de 2020 à janeiro de 2021. (CEPEDISA, 2021; BBC,2020). O Conselho Federal de Medicina, em abril de 2020, condicionou o uso de CQ e HCQ ao critério do médico assistente e consentimento do paciente, defendendo a autonomia do médico, autorizando a prescrição para casos leves e moderados de COVID-19 inclusive (CFM, 2020). Em 20 de maio de 2020, o uso de HCQ foi promovido pelo Ministério da Saúde (MS) pelo protocolo de orientações para prescrição de tratamento para pacientes diagnosticados com a COVID-19 em pacientes não hospitalizados, permanecendo válido até maio de 2021 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O MS também recomendou o uso de um termo de consentimento que deveria ser assinado pelo paciente a quem seria prescrito este medicamento, abordando os riscos que o uso

da HCQ poderia ter e pontuando a não comprovação científica de eficácia deste medicamento no tratamento da COVID-19.

Uma outra medida promovida pelo Ministério da Saúde foi o aplicativo “*TrateCov*”, desenvolvido para auxiliar médicos e enfermeiros atuantes no município de Manaus, no Amazonas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b). O aplicativo foi disponibilizado em janeiro de 2021, época em que o estado do Amazonas apresentava uma alta expressiva nos casos de COVID-19 com falta de oxigênio e recordes de morte. A plataforma solicitava dados sobre a sintomatologia do paciente para auxiliar no diagnóstico da COVID-19, porém, em simulação feita no aplicativo, mesmo sem sintomas específicos, queda de saturação de oxigênio ou falta de ar, foi recomendado o “tratamento precoce” pelo sistema desenvolvido, sendo necessário justificar caso o médico optasse por não prescrever o que era recomendado. Os medicamentos sugeridos pelo aplicativo eram: difosfato de cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina, doxiciclina e sulfato de zinco. O aplicativo foi retirado do ar um dia depois do lançamento, após solicitação do Conselho Federal de Medicina, porém apenas reforçou como o governo federal continuava insistindo em medidas cuja ineficácia havia sido comprovada. Vale reforçar que nesta época, a OMS havia declarado, desde outubro de 2020, que não recomendava o uso de HCQ e o FDA já havia suspenso a autorização de uso emergencial em junho de 2020, 7 meses antes do lançamento temporário do aplicativo (OMS, 2020b; FDA 2020c).

O chamado tratamento precoce também foi incentivado publicamente em redes sociais como o *Twitter* do Ministério da Saúde:

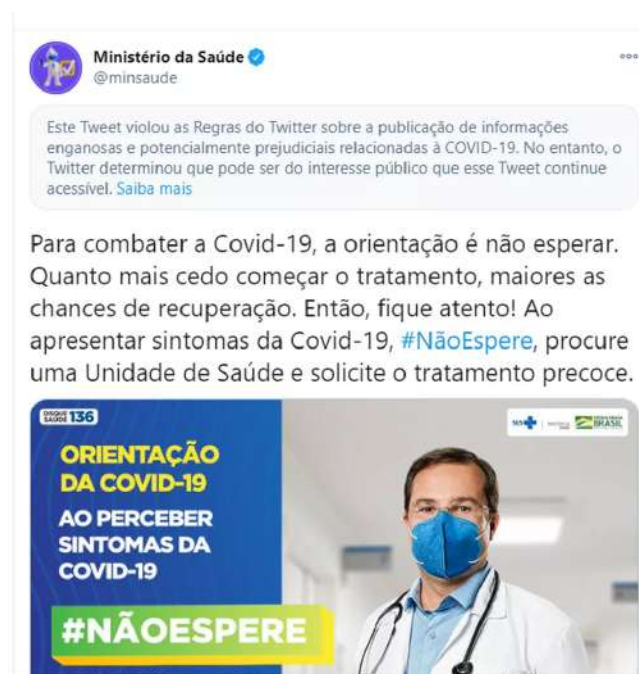


Fig 4: Reprodução/Twitter. Publicação feita pela conta do MS no dia 18 de novembro de 2020.

Em agosto de 2020 surgiu a organização “Médicos pela Vida”, cujo objetivo foi definido como “Tratar precocemente as pessoas acometidas pela covid-19, a fim de evitar que sejam hospitalizadas, intubadas e corram risco de morte” (MÉDICOS PELA VIDA, 2020) a qual promoveu cursos online, entrevistas à imprensa, e usou fortemente as mídias sociais para recomendar o tratamento precoce com o Kit COVID, promovendo a adesão não apenas pela comunidade médica, mas também pelo público leigo aos medicamentos como prevenção e tratamento para COVID-19. Uma pesquisa do Datafolha divulgou, em maio de 2021, que aproximadamente 1 a cada 4 brasileiros afirmou ter utilizado algum dos medicamentos do Kit (DATAFOLHA, 2021).

Na avaliação feita na população de Manaus pelo estudo DETECTCoV-19, 56% dos diagnosticados com COVID-19 tomaram medicamentos para o tratamento da doença, sendo que aproximadamente 19% utilizou HQC/CQ, 55% ivermectina, 8% nitazoxanida, 77% azitromicina e 26% corticosteroides (LALWANI, 2021).

Além de incentivar o uso de medicamentos *off-label* para prevenção e tratamento da COVID-19, notou-se, em larga escala no Brasil, a sabotagem de medidas que de fato seriam eficazes na prevenção da disseminação do vírus, como higienização das mãos, distanciamento social, uso adequado de máscaras faciais e incentivo ao desenvolvimento e adesão às vacinas contra o SARS-CoV-2. No estudo DETECTCoV-19, observou-se que a prevalência de COVID-19 foi 50% maior em indivíduos que faziam o uso profilático dos medicamentos, corroborando a ideia de falsa proteção que o uso do Kit COVID passava, levando ao abandono das medidas sanitárias protetoras. Fatores como estes, junto às instabilidades políticas, negligenciamento do vírus, ampla disseminação das *fake news*, em uma população assustada e confusa diante de tantas informações levou ao cenário catastrófico da pandemia no Brasil (FURLAN, 2021).

4.1.1.2 Alta nas vendas em farmácia dos medicamentos do KIT COVID:

Em um levantamento feito pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) junto à IQVIA (CFF, 2021), é possível observar a alta expressiva na venda destes medicamentos em 2020, conforme ilustrado na tabela 1 abaixo:

Molécula	Total 2019	Total 2020	Crescimento (%)
Hidroxicloroquina (antimalárico)	963 596	2 026 910	113%
Ivermectina (antiparasitário)	8 188 216	53 818 621	557%
Nitazoxanida (antiparasitário)	9 214 556	10 128 351	10%
Ácido ascórbico (vitamina C)	44 263 669	70 448 804	59%
Colecalciferol (vitamina D)	18 668 677	33 809 829	81%

Tabela 1: Crescimento da venda de medicamentos sem eficácia comprovada no manejo da COVID-19 observada em 2020. Fonte: Conselho Federal de Farmácia e IQVIA.

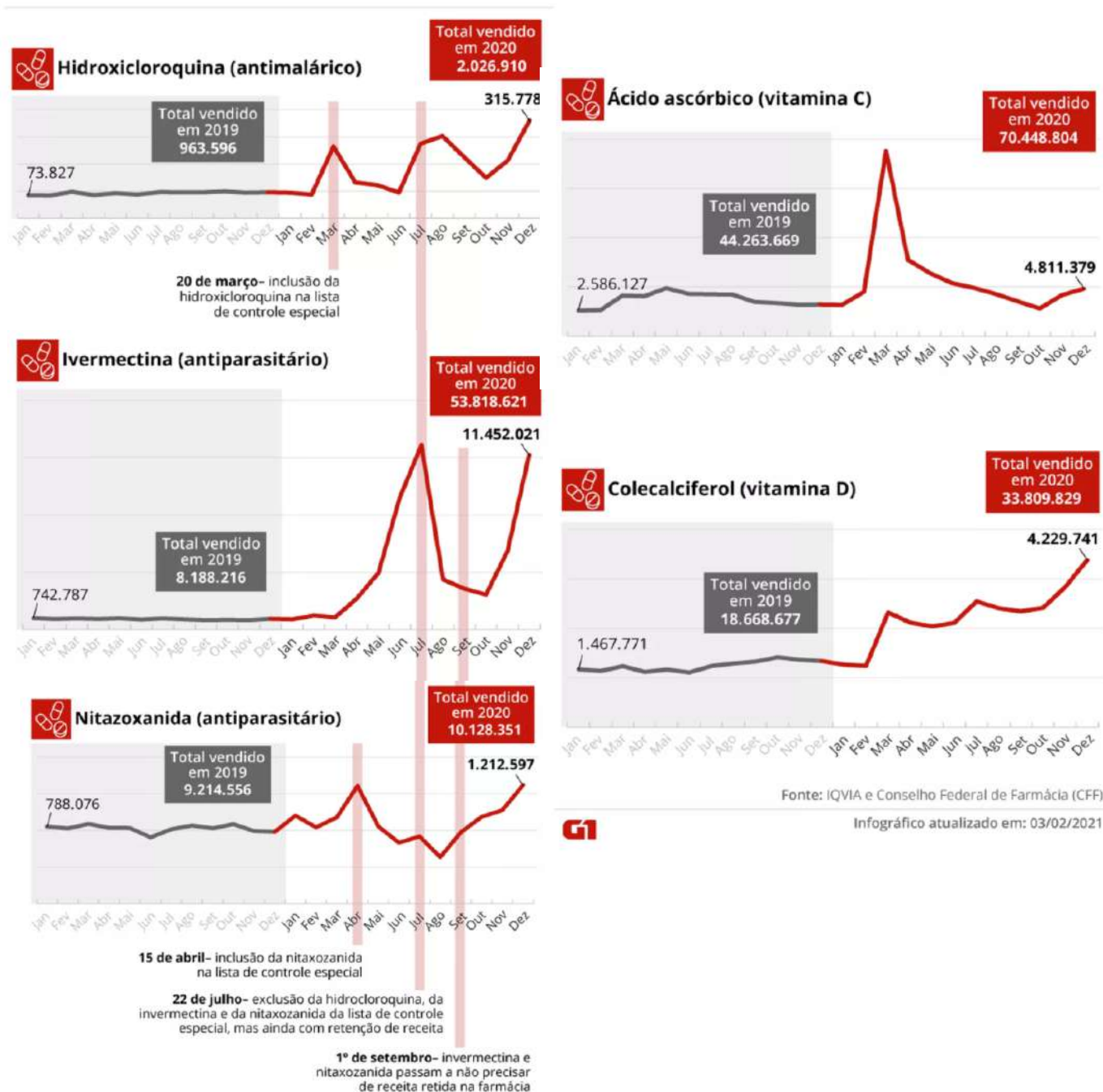
Foi conduzida uma análise das vendas mês a mês pelo site de reportagem G1 junto ao CFF em que é possível observar uma relação das

vendas com as publicações das resoluções da ANVISA incluindo ou excluindo os

medicamentos que estavam sendo utilizados de forma *off-label* para o tratamento da COVID-19 da lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil (ANVISA, 2021) (Figura 5).

Figura 5: Variação na venda de medicamentos utilizados para COVID-19 sem eficácia entre 2019 e 2020.

Fonte: G1, CFF e IQVIA.



4.1.2 Avaliação de Risco e Benefício de tentativas terapêutica

4.1.2.1 Kit COVID

As tentativas terapêuticas do chamado “Kit COVID”, amplamente promovidas pelo ministério da saúde e pelo presidente da república Jair Bolsonaro, foram avaliadas em múltiplos ECR, porém nenhuma delas obteve resultados de eficácia que justificassem o uso disseminado da forma que ocorreu no Brasil. Estas tentativas serão discutidas a seguir.

Cloroquina e Hidroxicloroquina

Mecanismo de ação proposto

A CQ e a HCQ são medicamento utilizados no tratamento da malária, sendo que a HCQ é um derivado menos tóxico da CQ, podendo ser utilizada também no manejo terapêutico de doenças autoimunes como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso. Sabe-se que a HCQ modula a sinalização de algumas vias celulares inflamatórias, como ao controlar a produção exacerbada de fatores pró-inflamatórios, por exemplo a citocina IL-1 β em pacientes com febre reumática, e diminuindo as concentrações de IL-6 em pacientes com artrite reumatóide (PAHAN, 2020). Estudos in vitro (LIU, 2020) sugerem que a HCQ teria um efeito inibitório sobre a infecção do SARS-CoV-2, sendo associada com a redução da carga viral (GAUTRET, 2020).

Benefício clínico e resultados de eficácia:

Segundo as recomendações da OMS, a HCQ e a CQ provavelmente não reduzem a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica e a duração da hospitalização. As evidências ainda sugerem um potencial pequeno aumento do risco de morte e necessidade de ventilação mecânica com a hidroxicloroquina (OMS, 2021b). Análises de terapia combinada de HCQ com azitromicina *versus*

monoterapia com HCQ não identificou nenhum efeito benéfico da combinação (OMS, 2021b).

Risco associado e dados de segurança:

O uso em doses altas (>5g) de HCQ e CQ pode ser fatal, sendo que a CQ pode se acumular no sistema nervoso central e cardiovascular após administração de altas doses. Terapias prolongadas podem provocar miopatias, neuropatias e cardiopatias reversíveis, tendo como evento adverso já característico o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, sendo necessário monitorar e evitar o uso de agentes que também têm este efeito, como é o caso da azitromicina e de fluoroquinolonas.

A HCQ tem como possível evento adverso muito comum o aumento do risco de diarreia, náusea e vômito, o que pode conseqüentemente levar à hipovolemia (condição caracterizada por baixos níveis da parte líquida do sangue, o plasma), hipotensão e dano renal agudo.(OMS, 2021b)

Distúrbios oculares são considerados reações adversas comuns com o uso prolongado de CQ, uma vez que este fármaco possui afinidade pela melanina que se acumula no epitélio da córnea, podendo levar a retinopatia quando não há suspensão do tratamento no início dos distúrbios, sendo observado também este efeito em menor grau com a HCQ. (SANOFI, 2021) Em mulheres grávidas é importante ressaltar que a HCQ ultrapassa a barreira placentária e pode levar a dano retiniano neonatal. (OMS, 2021)

A superdosagem de HCQ é particularmente perigosa em crianças, uma vez que 1 a 2 g provaram ser fatais. Os sintomas de superdosagem podem incluir cefaleia, distúrbios da visão, choque cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, alterações do ritmo e condução, incluindo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, complexo QRS com largura aumentada, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueio atrioventricular, seguidas de parada cardíaca e respiratória súbitas e potencialmente fatais. É necessária

intervenção médica imediata uma vez que estes efeitos podem aparecer rapidamente após a ingestão da superdosagem (SANOFI, 2021).

Recomendações de diretrizes

A OMS não recomenda a administração de HCQ ou CQ ou combinação terapêutica para o tratamento de COVID-19 em nenhum grau de gravidade da doença (OMS, 2021).

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 de julho de 2021 recomendam não utilizar CQ ou HCQ em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada), e recomendam não utilizar azitromicina, associado ou não a CQ ou HCQ em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada) (PCDT, 2021).

A Sociedade de Doenças Infecciosas das Américas (IDSA) e a Sociedade Respiratória Europeia recomendam não utilizar hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, recomendam não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

Comentários adicionais:

Diante das incertezas a respeito do uso da HQ e da CQ em pacientes com COVID-19, em 15 de junho de 2020, o FDA revogou a autorização de uso emergencial nos EUA (FDA, 2020). Porém, em sentido diametralmente oposto, no dia 18 de junho de 2020, o Ministério da Saúde ampliou as orientações para o uso da CQ no Brasil, não apenas mantendo estes fármacos nas orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, como liberando o uso em gestantes, crianças e adolescente. Nesta publicação, o MS declara que intensificou a produção da CQ nos laboratórios brasileiros e que até então já havia adquirido 3 milhões de comprimidos de 150 mg do fármaco, que

foram distribuídos para os estados brasileiros de acordo com o número de casos confirmados. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Além dos riscos de segurança do uso de HCQ e CQ para tratamento e prevenção da COVID-19 mencionados anteriormente, o uso em ampla escala destes fármacos também levou à falta do medicamento em farmácias, dificultando o acesso para aqueles que realmente teriam indicação de tratamento com HCQ, como por exemplo, pessoas com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. (G1, 2021b).

Agentes antimicrobianos

O uso de agentes antimicrobianos foi amplamente incentivado e observado no Brasil, e neste trabalho será feita a abordagem da sua eficácia no tratamento da infecção viral pelo SARS-CoV-2 propriamente dita, e não da sua ação no tratamento de infecções bacterianas secundárias, a qual já é conhecida. A maior parte dos ECR com antibacterianos avaliou o uso de macrolídeos, como azitromicina e claritromicina, tendo sido observado também um número considerável de estudos com doxiciclina, uma tetraciclina de longa ação.

Racional para o uso

Os agentes macrolídeos, conhecidos por ser mecanismo inibidor da subunidade 50S do ribossomo bacteriano, já apresentavam efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios, sendo que a azitromicina, especificamente, tem sido utilizada em pacientes com condições inflamatórias pulmonares crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose cística. O seu efeito proposto seria por meio da redução da produção de mediadores inflamatórios como IL-6, IL-1 β e TNF. Também foi observada atividade inibitória sobre a replicação *in vitro* dos vírus H1N1, Ebola e Zika, sendo desconhecido o mecanismo exato pelo qual este efeito acontece. As hipóteses incluem a capacidade do fármaco em criar um ambiente ácido, bloqueando a endocitose e a liberação de conteúdo viral, ou uma possível

interferência com a proteína *spike*, mediadora da entrada do vírus na célula, limitando também a replicação viral (POPP, 2021).

A doxiciclina, que também foi testada e utilizada, é um agente antimalárico como a HCQ, e sugere-se que ocorra uma supressão da produção das citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6 (POPP, 2021).

Benefício clínico e dados de eficácia

Em uma revisão sistemática publicada na *Cochrane Library* (POPP, 2021) observou-se que a azitromicina apresentou pouco ou nenhum efeito na mortalidade (RR 0.98; IC 95% 0.90 - 1.06; 8600 participantes, 4 ECR) quando usada em pacientes com COVID-19 quando comparado ao placebo ou tratamento padrão, com certeza de evidência alta. Com relação a piora do estado clínico do paciente (necessidade de uma nova ventilação mecânica invasiva), a azitromicina provavelmente tem pouco ou nenhum efeito (RR 0.95; IC 95% 0.87 - 1.03; 7311 participantes; 1 estudo conduzido pela OMS - Estudo RECOVERY 2021).

A azitromicina possui pouco ou nenhum efeito na melhora clínica do dia 28 mensurada através da alta hospitalar com vida. (RR 0.96; IC 95% 0.84-1.11; 8172 participantes, 3 estudos) (POPP, 2021).

Os efeitos da azitromicina na necessidade de respiração mecânica permanecem incertos, e até o momento não foi observada relevância clínica na resolução da sintomatologia.

Riscos associados e dados de segurança:

Durante o período dos estudos avaliados na revisão sistemática conduzida pela *Cochrane*, a azitromicina apresentou pouco ou nenhum efeito nos eventos adversos sérios (RR 1.11; IC 95% 0.89-1.40; 794 participantes; 4 estudos), podendo, inclusive, aumentar ligeiramente eventos adversos não sérios (RR 1.20; IC 95% 0.92-1.57; 355 participantes; 3 estudos), como o prolongamento do intervalo QT (POPP, 2021).

Um ponto que deve ser levado em conta é o uso excessivo e incorreto de antimicrobianos, o que já era preocupante antes de 2020 pelo aumento da resistência antimicrobiana (RAM). Até o momento, todos os agentes antimicrobianos disponíveis para uso perderam, em algum grau, sua eficácia em controlar infecções bacterianas pois não há mais nenhum para o qual não foi detectada a existência de cepas resistentes.

Também é importante destacar que a azitromicina é metabolizada pelo fígado, sendo que anteriormente já foi foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte (EMS, 2021).

Recomendações de Diretrizes:

A OMS não incluiu a azitromicina em suas diretrizes terapêuticas para COVID-19. As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 presentes no PCDT recomenda não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada) (PCDT, 2021).

Comentários adicionais:

A OMS já havia declarado que a RAM é um dos problemas de saúde pública mais preocupantes da atualidade, estimando que se não forem tomadas ações para conter o avanço das RAMs, até 2050 haverá anualmente a morte de 10 milhões de pessoas ao redor do mundo por este problema e um prejuízo econômico de 100 trilhões de dólares.(OMS, 2019).

Estes fármacos devem ser utilizados apenas como agente antimicrobianos na presença ou suspeita de coinfeção bacteriana.

Ivermectina

Mecanismo de ação

Em uma das etapas de replicação viral do SARS-CoV-2, propõe-se que uma nucleoproteína do vírus utiliza o heterodímero formado pela importina-alfa ($IMP\alpha$) e importina-beta 1 ($IMP\beta 1$) para infiltrar no núcleo da célula hospedeira, retardando a proliferação celular e estabelecendo um ambiente intracelular ideal para a montagem e replicação viral. O uso de ivermectina, teria como uma possível ação antiviral a capacidade de inibir a formação das subunidades $IMP\alpha$ e $IMP\beta 1$ e causar a dissociação do heterodímero $IMP\alpha/\beta 1$, o qual já era conhecido anteriormente por ser utilizado por vírus de RNA como o da Zika, da dengue, da imunodeficiência humana e da influenza, para adentrar o núcleo da célula hospedeira. (JERMAIN, 2020)

Estudos *in vitro* (JANS, 2019), (YANG, 2020) demonstraram que a ivermectina apresentou atividade contra estes vírus citados anteriormente, tendo sido demonstrado, também em estudo *in vitro*, atividade deste fármaco contra o SARS-CoV-2 (CALY, 2020) com uma IC_{50} de 1750 ng/mL (2 μ M). Entretanto, o mecanismo de ação desta atividade não foi completamente elucidado até então.

Há hipóteses de que a ivermectina também possui um efeito imunomodulatório e anti-inflamatório, sendo que especificamente no caso do SARS-CoV-2, um possível mecanismo seria a imunomodulação alostérica dos receptores colinérgicos nicotínicos alfa-7 (KRAUSE, 1998). Foram feitos testes clínicos com este fármaco e chegou-se à conclusão de que a concentração necessária para obter a atividade inibitória da ivermectina contra o SARS-CoV-2 não seria possível de se alcançar em humanos (OMS, 2021).

Até então, ainda há muita incerteza com relação à relevância da atividade imunomodulatória e anti-inflamatória da ivermectina.

Benefício clínico e resultados de eficácia

Segundo as recomendações da OMS, os efeitos da ivermectina na mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, de admissão hospitalar, duração da hospitalização e *clearance* viral permanecem incertos, havendo baixo nível de evidência com relação a estes desfechos, com alto risco de viés e imprecisão nos dados disponíveis até a momento (OMS, 2021b).

Foram avaliados 16 estudos clínicos randomizados para recomendação da OMS, sendo que destes, apenas cinco compararam o uso de ivermectina com cuidados padrão e reportaram a mortalidade, dos quais dois apresentaram alto risco de viés devido o cegamento inadequado dos participantes e um destes estudos iniciou o recrutamento e randomização antes da publicação do protocolo do estudo. Quando avaliado o resultado destes cinco estudos compilados, há um indício de redução da mortalidade com o uso com ivermectina, porém este efeito não se manteve quando foi avaliado apenas o estudo com baixo risco de viés, levando a um grau de incerteza alto em relação ao nível de evidência dos achados sobre este desfecho.

Risco associado ao uso

No caso da ivermectina viu-se que há um grande risco de superdosagem, a qual pode levar à náuseas, vômito, diarreia, hipotensão, tontura, ataxia, convulsões, coma e até a morte.

Já foram reportados casos de intoxicação por ivermectina no Brasil e nos EUA, podendo ser necessário inclusive transplante de fígado devido ao uso indiscriminado do fármaco.

Recomendações de diretrizes

A OMS não recomenda o uso de ivermectina em pacientes com COVID-19 em nenhum grau de gravidade, com exceção ao uso no contexto de estudos clínicos.

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 sugerem não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19,

(recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa), sendo que o seu uso deve ser restrito a estudos clínicos (PCDT, 2021).

Comentários Adicionais:

Deve-se também levar em conta que há o risco indireto de ao se usar ivermectina em pacientes com COVID-19 poder haver a falta de medicamento para condições em que este fármaco é de fato indicado.

4.1.2.2. Terapias Promissoras

Enquanto muito se falava no Brasil sobre terapias que já haviam sido descartadas por órgãos de saúde internacionais, pouco se divulgou sobre as terapias que, de fato, apresentaram potencial de reduzir a progressão da COVID-19. Até o momento, ainda não há um fármaco que cure a infecção, porém estudos demonstraram a eficácia de fármacos de classes como a dos corticosteroides e anticorpos monoclonais para reduzir desfechos como mortalidade e necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 moderada ou grave. Terapias que apresentaram evidências de eficácia em desfechos como estes citados serão exploradas a seguir.

Corticosteroides**Benefício clínico e resultados de eficácia:**

De acordo com o estudo conduzido pela OMS (SOLIDARITY, 2021), o uso de corticosteroides sistêmicos levou a redução na mortalidade de 8.7% na avaliação de pacientes com a doença crítica e de 6.7% nos casos de doença não crítica. Foi observada uma redução geral de 3,3% na mortalidade em pacientes com COVID-19 grave ou crítico, com evidência de certeza moderada, sendo considerado um benefício claro para os pacientes, mantendo as recomendações estabelecidas até o momento (OMS, 2021).

A tabela abaixo, retirada das Diretrizes Terapêuticas da OMS, traz os principais desfechos de eficácia avaliados pela entidade sobre o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 **grave ou crítica**:

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Standard care	Intervention Steroids	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
Mortality 28 days	Relative risk 0.79 (CI 95% 0.7–0.9) Based on data from 1703 patients in 7 studies. ¹ (Randomized controlled)	160 per 1000	126 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ²	Systemic corticosteroids probably reduce the risk of 28-day mortality in patients with critical illness due to COVID-19.
Need for invasive mechanical ventilation 28 days	Relative risk 0.74 (CI 95% 0.59–0.93) Based on data from 5481 patients in 2 studies. ¹ (Randomized controlled)	116 per 1000	86 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ³	Systemic corticosteroids probably reduce the need of mechanical ventilation
Duration of hospitalization	Measured by: days. Lower better Based on data from: 6,425 patients in 1 studies. ⁴ (Randomized controlled)	13 days	12 days	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹¹	Steroids may result in an important reduction in the duration of hospitalizations

Tabela 2: Resultados dos desfechos de eficácia avaliados com o uso de corticosteroides para COVID-19 grave ou crítica pela OMS. Adaptada das Diretrizes Terapêuticas para COVID-19 da OMS

Quando avaliados pacientes em estado não grave da doença, observou-se que não há tanto benefício clínico como em pacientes graves, sendo pontuada a possibilidade de este uso aumentar a mortalidade em 28 dias em pacientes não graves (evidência com baixa certeza).

Risco associado e dados de segurança:

Foi observado nos estudos clínicos randomizados conduzidos até o momento o aumento da incidência de hiperglicemia e hipernatremia (concentração sérica de sódio > 145 mmol/L) em pacientes em tratamento com corticosteroides para

COVID-19, sendo necessário monitorar estes parâmetros, em especial em pacientes com diabetes ou imunocomprometidos.

Nos pacientes não graves da COVID-19, o risco de eventos adversos associados supera os desfechos de eficácia, uma vez que os benefícios observados no manejo de pacientes graves e críticos não esteve presente nos pacientes não graves.

Também deve ser levado em conta outras infecções presentes em áreas endêmicas que podem se manifestar com o uso de corticosteroides, como hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* (estrongiloidíase).

Recomendações de diretrizes

A OMS recomenda o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave e crítica. Para pacientes com COVID-19 não grave, a OMS sugere não utilizar corticosteroides.

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 recomendam o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada) e sugerem não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Comentários adicionais

Diferente das demais terapias que apresentaram algum possível benefício clínico evidente, os corticosteroides são fármacos de baixo custo associado e de amplo acesso mundialmente, sendo possível administrar tanto por via oral como por via intravenosa. A facilidade de administração e acesso e as evidências de um provável benefício no tratamento com curta duração (de 7 a 10 dias) em pacientes com a COVID-19 grave reforçam a recomendação para uso desta classe de medicamentos.

Rendesivir

O rendesivir (Veklury®), no dia 12 de março de 2021, foi o primeiro medicamento no Brasil com indicação aprovada em bula pela ANVISA para o tratamento de pacientes com COVID-19 com pneumonia e necessidade de administração suplementar de oxigênio. O registro foi concedido de forma condicional, mediante a assinatura de um termo de compromisso. (ANVISA, 2021)

Mecanismo de ação:

O rendesivir é um pró-fármaco nucleotídeo que é metabolizado nas células hospedeiras para formar o metabólito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. O trifosfato de rendesivir atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP pela incorporação nas cadeias de RNA nascentes pela RNA polimerase dependente do RNA do SARS-CoV-2, o que resulta na terminação prematura da cadeia durante a replicação do RNA viral, inibindo a transcrição e replicação viral. (GILEAD, 2021; CONITEC, 2021)

Benefício clínico e resultados de eficácia:

O estudo clínico randomizado ACTT-1 (BEIGEL, 2020) embasou a aprovação da ANVISA da indicação de rendesivir para o tratamento da COVID-19 em “adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)”. O desfecho primário foi a alta hospitalar, definida como tempo de recuperação até 29 dias após a randomização, não sendo mais necessário a administração suplementar de oxigênio e assistência médica contínua. Observou-se uma diferença nos resultados obtidos de mediana do tempo de recuperação entre o grupo formado por pacientes com doença leve/moderada (5 dias tanto no grupo rendesivir como no grupo placebo, com a razão de taxa de recuperação de 1,22 [IC de 95%: 0,82-1,81]) e no grupo com a doença grave (11

dias no grupo de rendesivir e 18 dias para o grupo placebo, com a razão de taxa de recuperação de 1,31 [IC de 95%: 1,12–1,52]; $p < 0.001$;) (GILEAD, 2021).

A análise geral do desfecho de mortalidade foi de 11% para o grupo de rendesivir e 15% para o grupo placebo (razão de risco, 0,73; [IC de 95% 0,52- 1,02; $p = 0,068$), não encontrando diferença significativa. Porém, uma análise post-hoc da mortalidade de subgrupos divididos por pontuação ordinal baseada na necessidade de oxigenação identificou que no subgrupo classificado como “Requer oxigenação de baixo fluxo” houve uma queda na mortalidade no dia 29 do grupo placebo de 12,7 para 4,0 no grupo rendesivir.

A avaliação feita pela OMS, com base em uma revisão sistemática de 4 estudos clínicos randomizados considerou que falta evidências sobre a eficácia do rendesivir na melhora dos desfechos de mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e tempo necessário para melhora clínica, não havendo desta forma evidência de benefício clínico suficiente para fazer uma recomendação de uso geral. Análises de subgrupos indicaram que o rendesivir possivelmente aumenta o risco de mortalidade em pacientes em estado crítico, e possivelmente reduz a mortalidade em casos não graves e graves, porém a OMS ressalta que foi observado risco de viés e imprecisão nos dados avaliados, com intervalos de confiança largos, limitando as conclusões dos estudos disponíveis até o momento de sua avaliação (OMS, 2021b).

Foi considerado sério risco de viés com relação aos resultados de mortalidade obtidos na revisão, com sérias imprecisões, uma vez que o intervalo de confiança de 95% ultrapassa a diferença mínima para importância de redução de pelo menos 2% na mortalidade. Nota-se também que há imprecisão nos intervalos de confiança largos encontrados nos desfechos avaliados.

A tabela abaixo adaptada da Diretrizes de Tratamentos da COVID-19 da OMS e traz de forma resumida os resultados encontrados com a revisão sistemática conduzida pela entidade internacional:

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Standard care	Intervention Remdesivir	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
Mortality 28 days	Odds ratio 0.9 (CI 95% 0.7–1.12) Based on data from 7333 patients in 4 studies. ¹ (Randomized controlled)	106 per 1000	96 per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Remdesivir possibly has little or no effect on mortality.
Mechanical ventilation	Odds ratio 0.89 (CI 95% 0.76–1.03) Based on data from 6549 patients in 4 studies. ¹ (Randomized controlled)	105 per 1000	95 per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ³	Remdesivir possibly has little or no effect on mechanical ventilation.
Time to clinical improvement	Measured by: days Lower better Based on data from: 1882 patients in 3 studies. ⁴ (Randomized controlled)	11 days	9 days	Low Due to serious imprecision and serious indirectness ⁹	Remdesivir possibly has little or no effect on time to clinical improvement.
Duration of hospitalization	Measured by: days Lower better Based on data from: 1882 patients in 3 studies. ⁴ (Randomized controlled)	12.8 days	12.3 days	Low Due to serious imprecision and serious indirectness ¹⁰	Remdesivir possibly has little or no effect on duration of hospitalization.
Duration of ventilation	Measured by: days Lower better Based on data from: 440 patients in 2 studies. ⁴ (Randomized controlled)	14.7 days	13.4 days	Low Due to very serious imprecision ¹¹	Remdesivir possibly has little or no effect on duration of ventilation.

Tabela 6: Desfechos clínicos de eficácia avaliados com o uso de remdesivir em pacientes com COVID-19. Adaptada das Diretrizes Terapêuticas para COVID-19 da OMS.

Risco associado e dados de segurança:

Até o momento, os dados de impacto quanto à segurança e tempo de terapia ainda são limitados, porém foi observado como evento adverso relacionado ao medicamento o aumento das transaminases em voluntários saudáveis e em pacientes com COVID-19 participantes dos estudos clínicos. (GILEAD, 2021).

Em pacientes com COVID-19, a reação adversa mais frequente é a ocorrência de náuseas, sendo que cefaléia, erupção cutânea e reações de hipersensibilidade

também foram relatadas. No estudo clínico NIAID ACTT-1 constatou-se um aumento do tempo de protrombina em indivíduos que receberam rendesivir quando comparado com o grupo placebo, porém não foi observada diferença na incidência de eventos hemorrágicos, sendo necessário monitorar o tempo de protrombina durante a terapia com rendesivir. (BEIGEL, 2020)

Também constatou-se que 8% dos pacientes do grupo rendesivir apresentaram arritmia, comparado a 2% dos pacientes no grupo placebo. Evidências recentes sugerem que pode haver uma associação entre o uso de rendesivir à ocorrência de bradicardia e, tendo em vista que é comum observar a diminuição de níveis de potássio em pacientes com COVID-19 e mudanças no eletrocardiograma como prolongamento do intervalo QT, a avaliação dos riscos cardiovasculares adjacentes do uso de medicações faz-se particularmente importante.

O perfil de segurança do rendesivir ainda não foi completamente elucidado, sendo necessários mais estudos clínicos de qualidade para consolidar os potenciais eventos adversos relacionados a esta medicação (NABATI, 2021).

Recomendações de Diretrizes

A OMS se posicionou de forma condicional contra a recomendação de uso de rendesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, ressaltando que até o momento há apenas evidências de baixa certeza nos desfechos desejados, não havendo dados para suportar que o rendesivir seja eficaz ou que ele seja ineficaz na redução da mortalidade.

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 sugerem não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa), declarando que há incertezas sobre o benefício. Assim, não há justificativa em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19 quando associado ao elevado custo, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso.

As agências do Reino Unido NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* - e SMC - *Scottish Medicines Consortium* - recomendaram

condicionalmente o uso do medicamento nos casos de pneumonia causada por COVID-19 em adultos ou crianças maiores de 12 anos e com pelo menos 40 kg, internadas com suplementação de oxigênio, porém sem ventilação mecânica (NICE, 2021).

Comentários adicionais

O remdesivir já foi aprovado em países como Estados Unidos, Japão, Israel, e em toda a Europa e foi autorizado para comercialização pela ANVISA, divergindo da recomendação da OMS. A redução do tempo de internação para a ANVISA foi um critério importante para o contexto brasileiro devido à constante falta de leitos disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19 (CONITEC, 2021).

O tratamento com remdesivir apresenta um alto custo associado, não tendo sido incorporado pela CONITEC. No momento da análise, o preço que havia sido proposto pela empresa detentora da patente foi de R\$2.346,80 para uma dose com 100mg, sendo calculado um impacto orçamentário incremental estimado de aproximadamente 43,96 bilhões de reais caso o medicamento fosse incorporado.

Plasma convalescente (PC)

Mecanismo de ação:

A transfusão de plasma obtido de indivíduos convalescentes da doença baseia-se na transferência passiva de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 produzidos por um paciente que já se recuperou da doença para aquele que está no início da infecção até que seu próprio sistema imunológico tenha tempo para produzir os anticorpos. Publicações recentes demonstraram que houve melhores desfechos quando o PC é utilizado nos primeiros dias de infecção, em até 72 horas após o início dos sintomas, e sem haver piora do quadro clínico do paciente (Libster, 2021, Simonovich, 2020).

Benefício clínico e resultados de eficácia:

O uso de plasma convalescente em alguns estudos mostrou a diminuição da carga viral, melhora da sobrevivência de paciente em estado crítico da doença e alívio dos sintomas, porém não há evidências fortes até o momento de diminuição estatisticamente significativa da mortalidade em pacientes críticos. Por meio da avaliação da carga por teste de PCR, foi possível observar a diminuição e até negatização da carga viral em até 28 dias, sendo que os resultados foram otimizados quando o paciente era tratado no início da infecção (REHMAN, 2021).

Em um estudo clínico, observou-se que nenhum paciente tratado com plasma convalescente nos primeiros 7 dias de admissão hospitalar foi a óbito durante o acompanhamento. Pacientes que receberam o PC no período posterior aos 7 primeiros dias de hospitalização apresentaram taxa de mortalidade de 10%, enquanto que aqueles que não receberam apresentaram uma taxa de 30% (REHMAN, 2021).

Porém, até o momento não é possível afirmar os benefícios do tratamento, sendo que a maioria dos estudos apresenta um potencial benefício, mas com limitações, como o uso de medicamentos concomitantes, amostra pequena e curto tempo de acompanhamento. Os estudos foram considerados preliminares e inconclusivos, não sendo possível comprovar definitivamente a eficácia do uso do hemocomponente para o tratamento da COVID-19. Estudos adicionais são necessários para o levantamento de evidências científicas e clínicas consistentes (ANVISA, 2021c).

Riscos associados e dados de segurança:

A Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH) declara que os riscos associados à transfusão de PC não é maior que o com uso de plasma em outras situações, porém ressalta que há o risco de sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes idosos, com insuficiência renal ou com cardiopatia, os quais têm maiores riscos de não tolerar o aumento súbito do volume circulante

e de ter lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI em inglês) (ABHH, 2021).

A FDA alerta que a transfusão também tem como possível evento adverso reações alérgicas, febre, irregularidades no ritmo cardíaco e distúrbios na coagulação. A agência ainda considera como um risco muito baixo a possibilidade de transmissão de infecções através da transfusão (FDA, 2021b).

Recomendações de Diretrizes:

As diretrizes para o uso de plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19 da ABHH considera o uso do PC nas seguintes situações: pacientes imunossuprimidos; idosos (>60 anos); pacientes com comorbidades: diabetes mellitus, hipertensão arterial, coronariopatia e obesidade. É necessário utilizar PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes (>80) e em até 72 horas do início dos sintomas. Até o momento não há nenhuma recomendação sobre o uso de PC pela OMS.

Comentários Adicionais:

A FDA emitiu uma autorização para uso emergencial do plasma convalescente em casos de COVID-19 desde agosto de 2020, porém ressalta que ensaios clínicos randomizados adequados e controlados ainda são necessários para demonstrar de forma definitiva a eficácia do tratamento.

Com relação à doação de PC por indivíduos vacinados, a ANVISA recomenda que se o doador foi acometido pela COVID-19 antes da imunização, ele pode doar o PC. Pessoas vacinadas que não apresentaram a doença não atendem à definição de doadores de PC. A agência também recomenda que a doação seja feita em até seis meses depois do diagnóstico da COVID-19 (ANVISA, 2021c).

Anticorpos monoclonais

Tocilizumabe e sarilumabe: Bloqueadores de Receptores de IL-6:

Mecanismo de ação:

Os anticorpos monoclonais tocilizumabe e sarilumabe atuam como antagonistas dos receptores da ligação de membrana das formas solúveis dos receptores de IL-6 (sIL-6R) e são usados no tratamento da doença autoimune artrite reumatóide, atingindo altos níveis de ligação aos receptores alvo em estudos desta condição, sendo que a eficácia destes fármacos está relacionada com a dependência da via de sinalização intermediada por IL-6 (XU, 2019).

Benefício clínico e resultados de eficácia:

Segundo as Diretrizes da OMS, os bloqueadores do receptor de IL-6 reduzem a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica com base em evidências de alta certeza. Evidências de baixa certeza sugerem que eles também podem reduzir a duração da ventilação mecânica e da hospitalização.

Análises de subgrupos dos estudos indicam que pacientes que já estavam em uso de corticoterapia esteroidal no início da avaliação foram mais beneficiados com a introdução de bloqueadores de receptores de IL-6 comparado com aqueles que não estavam sob o uso de esteroides previamente ($p=0.026$), sugerindo que o uso desta outra terapia não impede a introdução dos bloqueadores de receptores de IL-6, e pode ser inclusive recomendado a terapia combinada com corticóides esteróides (OMS, 2021).

Risco associado e dados de segurança:

Todos os pacientes devem ser monitorados quanto ao risco de coinfeções, sendo que a imunossupressão combinada ao uso de corticosteroides prolongado leva a uma maior susceptibilidade à infecções por patógenos oportunistas. As avaliações de eventos severos graves ainda são incertas, sendo que evidências de baixa certeza sugerem que o risco de infecção bacteriana com o uso de imunossupressores seria o mesmo com o cuidado usual, porém estes dados

podem estar subestimados tendo em vista o curto tempo de acompanhamento dos estudos e os múltiplos fatores que podem expor um paciente a patógenos, como as condições de esterilidade do local de internação (ZERAATKAR, 2021).

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 ressaltam que deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide (PCDT, 2021).

Recomendações de Diretrizes:

A OMS recomenda o tratamento com os bloqueadores de receptores de IL-6 tocilizumabe ou sarilumabe em adultos com casos graves ou críticos de COVID-19 que requerem hospitalização. É recomendada a administração combinada com corticosteroides sistêmicos em pacientes em estado grave ou crítico.

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 declara que é clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo, porém não preconiza como uma recomendação devido a não aprovação em bula para o uso dessa indicação e incertezas no acesso ao medicamento. Dessa forma, é colocada como sem recomendação, com certeza de evidência moderada. O PCDT também sugere não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada) (PCDT, 2021).

A Sociedade de Doenças Infecciosas das Américas (IDSA) sugere o uso de tocilizumabe adicionado ao tratamento padrão (ou seja, corticosteroides) em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítico que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica (recomendação condicional, certeza de evidência baixa) (IDSA, 2021).

Considerações Adicionais:

Foi observado benefícios dos bloqueadores de receptores de IL-6 sob a taxa de mortalidade e necessidade de ventilação mecânica com alto nível de evidência em pacientes com COVID-19 grave ou crítica, mas com baixo nível de evidência a respeito dos eventos adversos severos devido aos viés observados nos estudos. É importante ressaltar que estes tratamentos têm um alto valor associado, não havendo análises de custo-efetividade até o momento, sendo o acesso a estes fármacos um desafio.

Casirivimabe e imdevimabe

Os anticorpos monoclonais associados casirivimabe e imdevimabe foram aprovados pela ANVISA para uso emergencial no dia 20 de abril de 2021 em casos de COVID-19 leves e moderados, em adultos e pacientes pediátricos a partir de 12 anos com infecção por Sars-CoV-2 confirmada por laboratório, e que possuem alto risco de progredir para formas graves da doença. Os fatores de risco incluem, mas não se limitam à idade avançada, imunossupressão, obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1 ou 2, doença pulmonar crônica, entre outros (ROCHE, 2021). Não está autorizado o uso em pacientes hospitalizados devido à COVID-19 ou que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica. A combinação dos anticorpos monoclonais deve ser aplicada em ambiente hospitalar frente ao risco de anafilaxia (ANVISA, 2021d).

Mecanismo de ação

Casirivimabe e imdevimabe são uma combinação de dois anticorpos monoclonais de imunoglobulina G1 (IgG1) humana recombinantes que não são modificados nas regiões Fc, onde cada anticorpo tem como alvo a proteína espicular do SARS-CoV-2. Eles se ligam aos epítomos não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor da proteína espicular, inibindo a interação com o receptor de enzima

conversora de angiotensina 2 (ACE2) e conseqüentemente impede a infecção das células hospedeiras. (ROCHE, 2021).

Benefício clínico e resultados de eficácia

O estudo clínico randomizado pivotal de casirivimabe e imdevimabe avaliou 799 pacientes ambulatoriais adultos com COVID-19, tendo como desfechos de eficácia a proporção de pacientes que testou RT-qPCR positivo no início do estudo, necessitando de 1 ou mais visitas com atendimento médico (MAVs) associada a progressão da COVID-19. O desfecho virológico primário foi a redução na carga viral diária do período basal até o sétimo dia. Houve redução significativa na carga viral entre todos os pacientes tratados com casirivimabe e imdevimabe, conforme medido por RT-qPCR quantitativo até o dia 7 (ROCHE, 2021).

Característica	Baixa dose	REGN-COV2 Alta dose	Total	Placebo
Alteração na carga viral (média*/IC95%)				
População total				
Diferença vs. placebo	-0,25 (-0,60 a 0,10)	-0,56 (-0,91 a -0,21)	-0,41 (-0,71 a -0,10)	
RT-PCR+ (n)	70	73	143	78
Mudança vs. linha de base	-1,60 ± 0,14 (-1,87 a -1,32)	-1,90 ± 0,14 (-2,18 a -1,62)	-1,74 ± 0,11 (-1,95 a -1,53)	-1,34 ± 0,13 (-1,60 a -1,08)
Diferença vs. placebo	-0,25 ± 0,18 (-0,60 a 0,10)	-0,56 ± 0,18 (-0,91 a -0,21)	-0,41 ± 0,15 (-0,71 a -0,10)	
RT-PCR+ e soronegativo (n)	34	35	69	28
Mudança vs. linha de base	-1,89 ± 0,18 (-2,24 a -1,53)	-1,96 ± 0,18 (-2,33 a -1,60)	-1,94 ± 0,13 (-2,20 a -1,67)	-1,37 ± 0,20 (-1,76 a -0,98)
Diferença vs. placebo	-0,52 ± 0,26 (-1,04 a 0,00)	-0,60 ± 0,26 (-1,12 a -0,08)	-0,56 ± 0,23 (-1,02 a -0,11)	
Atendimento médico por COVID-19				
População total (n)	92	90	182	93
n (%)	3 (3)	3 (3)	6 (3)	6 (6)
Diferença vs. placebo (IC95%)	-3 (-18 a 11)	-3 (-18 a 11)	-3 (-16 a 11)	
Soronegativo (n)	41	39	80	33
n (%)	2 (5)	3 (8)	5 (6)	5 (15)
Diferença vs. placebo (IC95%)	-10 (-32 a 13)	-8 (-30 a 16)	-9 (-29 a 11)	

*Quadrados mínimos

Legenda - IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corporal; IQR: Intervalo Interquartilico

Tabela 6: Desfechos de eficácia na análise preliminar do ensaio clínico pivotal. Baixa dose = 2,4 g (1.200 mg de casirivimabe + 1.200 mg de imdevimabe); alta dose = 8,0 g (4.000 mg de casirivimabe + 4.000 mg de imdevimabe). Fonte: ROCHE, 2021.30

Nos estudos, casirivimabe com imdevimabe apresentaram indícios de que podem diminuir as internações hospitalares ou morte (2,4 g: RR 0,43, IC 95% 0,08 a 2,19;

8,0 g; RR 0,21, IC 95% 0,02 a 1,79), porém com os dados obtidos até o momento, não há evidências fortes sobre a redução da mortalidade entre os pacientes que fazem uso do medicamento uma vez que o evento pode ser considerado raro entre indivíduos com doença leve a moderada (KREUZBERGER, 2021).

A OMS observa que em pacientes soronegativos (sem apresentar anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2) casirivimabe e imdevimabe provavelmente reduzem a mortalidade, com os efeitos absolutos variando de 39 menos a cada 1000 (IC de 95%: 62 a menos - 13 a menos) em pacientes graves e 69 menos (IC de 95% : 110 menos – 23 menos) nos pacientes em estado crítico, com evidência moderada.

Risco associado e dados de segurança

A análise de segurança incluiu participantes com e sem fatores de risco para a progressão à COVID-19 grave. No estudo pivotal, casirivimabe com imdevimabe foi bem tolerado e obteve perfil de segurança aceitável. Nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao tratamento, e os eventos graves foram considerados relacionados à progressão da COVID-19. Não foram observadas anormalidades laboratoriais (perfil bioquímico e hematológico) sugestivas de sinais de segurança relacionados ao tratamento. Em pacientes com COVID-19 em que é necessário o suporte de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica, a combinação de casirivimabe com imdevimabe pode estar associada à piora nos desfechos clínicos (CONITEC, 2021).

Existe um risco teórico de que a administração de anticorpos possa atenuar a resposta imune endógena ao SARS-CoV-2 e tornar os pacientes mais suscetíveis à reinfecção. Também deve-se considerar que há risco potencial de falha do tratamento por causa do desenvolvimento de variantes virais que são resistentes à combinação dos anticorpos monoclonais casirivimabe e imdevimabe (ROCHE, 2021).

Recomendações de diretrizes:

A OMS sugere o tratamento com casirivimabe e imdevimabe em pacientes com COVID-19 não grave que apresentem maior risco de hospitalização. Para pacientes com COVID-19 grave ou crítica, a OMS sugere que seja utilizado sob a condição do paciente ser soronegativo para presença de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 (OMS, 2021b).

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 sugerem não utilizar casirivimabe e imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa) declarando que há dados publicados mostrando redução de carga viral em pacientes ambulatoriais, contudo, não há dados avaliando pacientes hospitalizados (PCDT, 2021).

A Sociedade de Doenças Infecciosas das Américas (IDSA) não recomenda o uso diante da limitação dos dados disponíveis.

O Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) recomenda o uso para pacientes com COVID-19 ambulatoriais ou hospitalizados por outra causa e para pacientes com alto risco de progressão.

Comentários adicionais:

Como os demais anticorpos monoclonais disponíveis, a combinação de casirivimabe com imdevimabe apresenta alto custo. O valor proposto para avaliação da CONITEC foi de R\$7814,04 por dose. A CONITEC foi desfavorável à incorporação para o tratamento de pacientes com COVID-19 e com alto risco para complicações da infecção respiratória.

O medicamento necessita de infusão em ambiente hospitalar, para pacientes com diagnóstico confirmado, em uma janela de tempo curta, sendo indicado somente para pacientes com doença não grave, ou seja, a população que teria mais benefício seria a ambulatorial, representando desafio logístico e aumentando

barreiras de adesão e acesso. Além disso, os indivíduos com fatores de risco previstos pela indicação já estão com a vacinação praticamente concluída.

4.1.2.3.Outras Terapias em Análise:

Além das terapias avaliadas acima, os anticorpos monoclonais banlanivimabe combinado com etesevimabe, Regkirona (regdanvimabe), sotrovimabe foram aprovados pela ANVISA para uso emergencial em determinadas condições da COVID-19, mas ainda não há recomendação de uso pela OMS.

O baricitinibe (Olumiant®), inibidor seletivo e reversível das enzimas janus quinases (JAKs), também teve como nova indicação aprovada pela ANVISA o uso em pacientes com COVID-19 adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Em dois estudos clínicos randomizados com este fármaco observou-se possível benefício com o uso de baricitinibe, tendo embasado a aprovação em bula (LILLY, 2021):

- Estudo ACTT-2:
 - A mortalidade na população geral foi de 4,9% para o grupo Olumiant® versus 7,8% para o grupo placebo [hazard ratio=0,63 (IC de 95% 0,37 a 1,05), p= 0,075]. O benefício clínico de Olumiant® foi mais aparente nos pacientes que necessitavam de oxigênio de baixo fluxo, ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo.
- Estudo COV-BARRIER: A mortalidade na população geral foi de 8,1% para o grupo Olumiant® versus 13,1% para o grupo placebo [redução relativa de 38,2%; hazard ratio=0,57; (IC de 95% 0,41 a 0,78); p nominal=0,002]. O benefício clínico do Olumiant® foi mais aparente em pacientes que necessitavam de oxigênio de baixo fluxo, ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo

5. CONCLUSÃO(ÕES)

Os fármacos do KIT COVID, apesar de não apresentarem evidências de benefício no manejo da doença, foram amplamente disseminados e prescritos no Brasil, sendo recomendado o seu uso por órgãos e figuras públicas. Esta prática foi um dos fatores que contribuiu para a não adesão às medidas de segurança sanitária recomendadas por órgãos de saúde mundiais por boa parte da população, levando ao negligenciamento da pandemia no país que apresentou o maior número de óbitos pela doença em 2021. O uso irracional dos medicamentos expôs a população a riscos de eventos adversos desnecessários, incluindo riscos populacionais como o aumento das resistências antimicrobianas pelo uso incorreto de agentes como azitromicina e doxiciclina. A falsa ideia de proteção pelos fármacos que foram propagados pelo ministério da saúde também levou ao descredibilidade de profilaxias e tratamentos promissores na diminuição da mortalidade, como as vacinas desenvolvidas, uso de corticosteroides e plasma convalescente em pacientes imunossuprimidos ou dentro dos critérios recomendados para uso quando diagnosticados nas últimas 72 horas. Produtos biológicos como anticorpos monoclonais foram aprovados para uso emergencial em diversos países, porém seu alto custo associado e acesso popular impossibilitado faz com que estas terapias não sejam eficientes no manejo da pandemia de forma democrática, apesar de terem resultados de eficácia promissores nos desfechos de mortalidade, diminuição da carga viral, e necessidade de ventilação mecânica. Por fim, conclui-se que tão importante quanto ter o conhecimento a respeito dos riscos e benefícios de cada uma das tentativas terapêuticas utilizadas no manejo da COVID-19, é necessário que isso seja disseminado sem interesses políticos e baseado em evidências científicas de qualidade, pois as medidas tomadas na direção oposta na gestão da pandemia no Brasil levaram ao cenário de genocídio que jamais será reparado causado pelas condutas equivocadas no país.

6. BIBLIOGRAFIA

DE WIT, Emmie et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.

Nature Reviews Microbiology, v. 14, n. 8, p. 523, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus (COVID-19) Dashboard - Situation by Country, Territory & Area, 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/table>>. Acesso em: 27 de outubro de 2021.

CIACCIO, Marcello; AGNELLO, Luisa. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Diagnosis**, v. 7, n. 4, p. 365-372, 2020.

JERMAIN, Brian et al. Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 109, n. 12, p. 3574-3578, 2020.

PCDT. **Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19: Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso**. Brasília, 2021. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf> Acesso em 13 de setembro de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 24 September 2021. Disponível em:

<<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>>. Acesso em 27 de setembro de 2021.

FDA. **Letter to Stakeholders: Do Not Use Chloroquine Phosphate Intended for Fish as Treatment for COVID-19 in Humans**, 27 de Março de 2020. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-chloroquine-phosphate-intended-fish-treatment-covid-19-humans>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

FDA. **Emergency Use Authorization For Use of Chloroquine Phosphate or Hydroxychloroquine Sulfate Supplied From the Strategic National Stockpile for Treatment of 2019 Coronavirus Disease**, 28 de Março de 2020. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/media/136534/download>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

LENZER, Jeanne. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. **bmj**, v. 369, n. 10.1136, 2020.

OGLOBO. Bolsonaro defendeu uso de cloroquina em 23 discursos oficiais; leia as frases. 20 de mai. de 2021. Disponível em:

<<https://oglobo.globo.com/politica/bolsonaro-defendeu-uso-de-cloroquina-em-23-discursos-oficiais-leia-as-frases-25025384>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

CEPEDISA. **A Linha do Tempo da Estratégia Federal de Disseminação da Covid-19**.

São Paulo, 28 de maio de 2021. Disponível em: <https://cepedisa.org.br/publicacoes/>.

CFM. **PARECER CFM Nº 04/2020: CFM condiciona uso de cloroquina e hidroxicloroquina a critério médico e consentimento do paciente**. 23 de abril de 2020.

Disponível em:

<https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-condiciona-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina-a-criterio-medico-e-consentimento-do-paciente/>. Acesso em 13 de setembro de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da Covid-19**, 2020.

Disponível

em:<<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/orientacoes-manuseio-medicamentos-covid19-pdf>>. Acesso em 20 de março de 2021.

SES-AM. **Amazonas recebe projeto-teste de aplicativo para diagnóstico rápido da Covid-19**, 12 de janeiro de 2021. Disponível em:

<<http://www.saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=5604>>. Acesso em:13 de setembro de 2021.

FDA. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine**, 15 de junho de 2020. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

MÉDICOS PELA VIDA - COVID-19. **Quem somos**, 2020. Disponível

em:<https://medicospelavidacovid19.com.br/quem-somos/?_ga=2.201962961.1395034393.1635119940-1201108987.1635119940>. Acesso em 13 de setembro de 2021.

DATAFOLHA. **G1: Um em cada quatro brasileiros diz ter usado remédios para 'tratamento precoce' contra a Covid**, 19 de maio de 2021. Disponível em:

<<https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2021/05/19/datafolha-um-em-cada-quatro-brasileiros-usou-remedios-para-tratamento-precoce-contra-a-covid.ghtml>>. Acesso em 13 de setembro de 2021.

LALWANI, Pritesh et al. **SARS-CoV-2 seroprevalence and associated factors in Manaus, Brazil: baseline results from the DETECTCoV-19 cohort study**. 2021.

Disponível em:<https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3795816>. Acesso em 18 de outubro de 2021.

FURLAN, Leonardo; CAMELLI, Bruno. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **The Lancet Regional Health–Americas**, 2021.

CFF. **Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara. 4 de março 2021**. Disponível em:

<<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>>. Acesso em 13 de setembro de 2021.

ANVISA. **Lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil**. 2021. Disponível em:

<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista-substancias>>. Acesso em 15 de setembro de 2021.

PAHAN, Priyanka; PAHAN, Kalipada. Smooth or risky revisit of an old malaria drug for COVID-19?. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, p. 174-180, 2020.

LIU, Jia et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020

GAUTRET, Philippe 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**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. **Sulfato de hidroxiclороquina: Bula do profissional de saúde**. São Paulo, 2021. Disponível

em:<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=sulfato%20de%20hidroxiclороquina>>. Acesso em: 15 de setembro de 2021.

G1. **Levantamento do G1 aponta falta de hidroxiclороquina em farmácias da Zona da Mata e Vertentes**. 20 de julho de 2020. Disponível em:

<<https://g1.globo.com/mg/zona-da-mata/noticia/2020/07/20/levantamento-do-g1-aponta-fal>

[ta-de-hidroxicloroquina-em-farmacias-da-zona-da-mata-e-vertentes.ghtml](#)>. Acesso em: 15 de setembro de 2021.

POPP, Maria et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2021.

EMS S/A. **Azitromicina di-hidratada: Bula do profissional de saúde**. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510151640164/>>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-anti-microbial-resistance-crisis>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

JERMAIN, Brian et al. Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 109, n. 12, p. 3574-3578, 2020.

JANS, David A.; MARTIN, Alexander J.; WAGSTAFF, Kylie M. Inhibitors of nuclear transport. **Current opinion in cell biology**, v. 58, p. 50-60, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826604/>.

YANG, Sundy NY et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. **Antiviral research**, v. 177, p. 104760, 2020.

CALY, Leon et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, p. 104787, 2020.

KRAUSE, Ryoko M. et al. Ivermectin: a positive allosteric effector of the α 7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. **Molecular pharmacology**, v. 53, n. 2, p. 283-294, 1998.

WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. **New England journal of medicine**, v. 384, n. 6, p. 497-511, 2021.

ANVISA. **RESOLUÇÃO RDC Nº 475, DE 10 DE MARÇO DE 2021**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>>. Acesso em 10 de outubro de 2021.

GILEAD SCIENCES FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. **Veklury® (rendesivir): Bula do profissional de saúde**. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VEKLURY%C2%AE>>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

CONITEC. **Relatório de Recomendação de Medicamento nº 655: Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio**. Agosto, 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_rendesivir_Covid-19_655_2021_FINAL.pdf>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

BEIGEL, John H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. **New England Journal of Medicine**, 2020.

NABATI, Maryam; PARSAEE, Homa. Potential Cardiotoxic Effects of Remdesivir on Cardiovascular System: A Literature Review. **Cardiovascular Toxicology**, p. 1-5, 2021.

NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Outubro de 2021. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/fully-accessible-version-of-the-guideline-pdf-pdf-51035553326>>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

REHMAN, Sabi Ur; REHMAN, Shaheed Ur; YOO, Hye Hyun. **COVID-19 challenges and its therapeutics**. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, p. 112015, 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221007988?via%3Dihub>>.

Acesso em: 20 de outubro de 2021.

ANVISA. **NOTA TÉCNICA Nº 33/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA**. Abril, 2021.

Disponível em:

<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/nota-tecnica-33-2021-gstco>>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

ABHH. **Diretrizes para o Uso de Plasma Convalescente no Tratamento de Pacientes com Covid-19**. São Paulo, 2021. Disponível em:

<<https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Diretrizes-ABHH-plasma-convalescente.pdf>>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

FDA. **FACT SHEET FOR PATIENTS AND PARENTS/CAREGIVERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA FOR TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19**. Fevereiro, 2021. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/media/141479/download>>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

XU, Christine et al. **FRI0106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA)**. 2019.

ZERAATKAR, Dena et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. **medRxiv**, 2021.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. **Casirivimabe e imdevimabe: Bula do Profissional de Saúde**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/medicamentos/casirivimabe-imdevimabe_bula-profissional-de-saude.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

KREUZBERGER, Nina et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2021.

CONITEC. **Relatório de Recomendação de Medicamento nº635:**

Casirivimabe/imdevimabe para pacientes de alto risco infectados por SARS-CoV-2.

Brasília. Junho, 2021. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_casirivimabe_imdevimabe_pacient esaltrisco_SARS-CoV-2.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

DocuSigned by:

Thais Moreira Mota

27CA994F5A60426...

Thais Moreira Mota

03 de novembro de 2021

Carolina Demarchi Munhoz

Carolina Demarchi Munhoz

03 de novembro de 2021