

O MANEJO DO COVID-19 EM ADULTOS HOSPITALIZADOS

THE MANAGEMENT OF COVID-19 IN HOSPITALIZED ADULTS

GUSTAVO OLIVEIRA GUIMARÃES DIAS **FRANCO**¹, GUSTAVO MEIRA DO NASCIMENTO DE **ARAÚJO**¹, BRENO CÍCERO DO CARMO **NETO**¹, MIGUEL AUGUSTO ROTTILI DA **SILVA**¹, LANDER ROBERTO **BORGES**¹, KENNEDY MATHEUS ÁZARA **PINHEIRO**¹, PEDRO ANTÔNIO VASCONCELLOS **GOMES**¹, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA **GUIMARÃES**^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Médico, Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

* Rua São Miguel, 97, Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31710-350. drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 05/02/2021. Aceito para publicação em 05/03/2021

RESUMO

O novo coronavírus, doença designada de COVID-19, que significa doença de coronavírus 2019, é designado coronavírus de síndrome respiratória aguda grave 2. Possui como sintomas principais quadros respiratórios. As análises laboratoriais de hemograma completo, creatina quinase, proteína C reativa, ferritina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio, D-dímero e lactato desidrogenase devem ser repetidos diariamente em pacientes adultos hospitalizados. A avaliação de pacientes hospitalizados com COVID-19 documentado ou suspeito deve avaliar as características associadas à doença grave e identificar disfunções orgânicas ou outras comorbidades que poderiam complicar a terapia potencial. Para pacientes com a doença não grave, o cuidado é principalmente de suporte, com monitoramento para a progressão da doença e para pacientes com a doença grave, o uso de remdesivir é indicado, porém não se usa agentes off-label para o tratamento de COVID-19, em particular, a hidroxiquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados devido à falta de benefício claro e potencial para toxicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por Coronavírus; Conduta do Tratamento Medicamentoso; Assistência Hospitalar.

ABSTRACT

The new coronavirus, a disease called COVID-19, which means 2019 coronavirus disease, is called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Its main symptoms are respiratory symptoms. Laboratory tests of complete blood count, creatine kinase, C-reactive protein, ferritin, prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen, D-dimer and lactate dehydrogenase should be repeated daily in hospitalized adult patients. The assessment of hospitalized patients with documented or suspected COVID-19 should assess the characteristics associated with severe illness and identify organ dysfunctions or other comorbidities that could complicate potential therapy. For patients

with non-serious disease, care is mainly supportive, with monitoring for disease progression and for patients with serious disease, the use of remdesivir is indicated, however, off-label agents are not used for the treatment of COVID-19, in particular, hydroxychloroquine or chloroquine in hospitalized patients due to the lack of clear benefit and potential for toxicity.

KEYWORDS: Coronavirus Infections; Medication Therapy Management; Hospital Care.

1. INTRODUÇÃO

Os coronavírus são importantes patógenos humanos e animais. No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de um grupo de casos de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China, que se espalhou rapidamente, resultando em uma pandemia global. A doença é designada COVID-19, que significa doença do coronavírus 2019¹. O vírus que causa COVID-19 é denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2); anteriormente, era conhecido como 2019-nCoV.

O gerenciamento hospitalar é baseado em dados limitados e evolui rapidamente conforme os dados clínicos surgem, os médicos devem consultar seus próprios protocolos locais de gerenciamento, que podem ser de diferentes abordagens.

O presente artigo tem como objetivo evidenciar o manejo de pacientes adultos com COVID-19 em âmbito hospitalar a fim de informar e esclarecer as terapias indicadas para os profissionais da área da saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de

dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Infecções por Coronavírus; Conduta do Tratamento Medicamentoso; Assistência Hospitalar. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 29 artigos, sendo estes publicados no ano de 2020, publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o manejo de pacientes adultos com covid-19 no âmbito hospitalar. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa e portuguesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

A avaliação de pacientes hospitalizados com COVID-19 documentado ou suspeito tem como objetivo avaliar as características associadas à doença grave e identificar disfunções orgânicas ou outras comorbidades que poderiam complicar a terapia potencial. Embora sabe-se que vários testes laboratoriais para avaliar pacientes com COVID-19 documentado ou suspeito, o valor prognóstico de muitos deles permanece incerto, e outras instituições podem não incluir todos esses testes. Pelo menos inicialmente, os seguintes estudos de laboratório diariamente devem ser analisados, tais como o hemograma completo (CBC) com diferencial, com foco na tendência da contagem total de linfócitos, painel metabólico completo, creatina quinase (CK), proteína C reativa (CRP), ferritina. Inicialmente, verifica-se os seguintes estudos em dias alternados (ou diariamente se elevados ou na unidade de terapia intensiva), tempo de protrombina (PT)/ tempo de tromboplastina parcial (PTT)/ fibrinogênio, D-dímero,

lactato desidrogenase, repetido diariamente se elevado, troponina, repetida a cada dois a três dias se elevada e eletrocardiograma (ECG), com pelo menos um teste repetido após o início de qualquer agente de prolongamento do QTc. As sorologias para o vírus da hepatite B, anticorpos para o vírus da hepatite C e teste de antígeno/ anticorpo do HIV, também são realizadas. A hepatite viral crônica pode afetar a interpretação das elevações das transaminases e exacerbar a hepatotoxicidade de certas terapias; a infecção por HIV subjacente pode alterar a avaliação do risco de deterioração do paciente e justificaria o início da terapia anti-retroviral.

A infecção bacteriana secundária não tem sido uma característica frequentemente relatada de COVID-19, se houver suspeita, por exemplo, com base em imagens do tórax ou deterioração súbita, dois conjuntos de hemoculturas e coloração de Gram e cultura de escarro são analisados. A procalcitonina pode ser verificada para avaliar o risco de infecção bacteriana secundária; no entanto, uma vez que níveis elevados de procalcitonina foram relatados à medida que COVID-19 progride, eles podem ser menos específicos para infecção bacteriana posteriormente no curso da doença².

O valor prognóstico dos resultados de alguns dos testes para avaliar pacientes com COVID-19 é incerto, e o uso ideal desses marcadores permanece desconhecido. Como exemplo, embora alguns médicos também observem a potencial utilidade dos níveis de troponina para informar o risco de COVID-19 grave e fornecer uma linha de base para comparação em pacientes que desenvolvem manifestações de lesão miocárdica³, outros reservam o teste de nível de troponina para pacientes que têm suspeita clínica específica para síndrome coronariana aguda⁴.

As características clínicas da influenza sazonal e COVID-19 se sobrepõem e só podem ser distinguidas de forma confiável por testes microbiológicos. Além disso, a coinfeção com ambos é possível, de modo que o diagnóstico de COVID-19 não exclui a possibilidade de influenza. O Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19 do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), recomenda terapia empírica para influenza para pacientes hospitalizados com suspeita ou documentação de COVID-19 em locais onde o vírus da influenza está circulando⁵. A terapia antiviral para influenza deve ser descontinuada se o teste molecular para influenza for negativo em amostras do trato respiratório superior em pacientes não intubados e em amostras do trato respiratório superior e inferior em pacientes intubados.

Em pacientes com COVID-19 documentado, não é administrado rotineiramente terapia empírica para pneumonia bacteriana. Os dados são limitados, mas a superinfecção bacteriana não parece ser uma característica proeminente do COVID-19. No entanto, uma vez que as características clínicas do COVID-19 podem ser difíceis de distinguir da pneumonia bacteriana, o tratamento empírico para pneumonia

adquirida na comunidade é razoável quando o diagnóstico é incerto. O tratamento empírico para pneumonia bacteriana também pode ser razoável em pacientes com COVID-19 documentado se houver suspeita clínica para isso. Se a antibioticoterapia empírica for iniciada, deve-se fazer um diagnóstico microbiano, por exemplo, por meio da coloração de Gram e cultura de escarro, teste de antígeno urinário, e reavaliar a necessidade de continuar a antibioticoterapia diariamente. Em tais situações, uma baixa procalcitonina pode ser útil para sugerir contra uma pneumonia bacteriana; no entanto, procalcitonina elevada foi descrita em COVID-19, particularmente no final do curso da doença^{2,5}.

A profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso para todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, consistente com as recomendações de várias sociedades de especialistas⁶. Vários estudos sugerem uma alta taxa de complicações tromboembólicas entre pacientes hospitalizados com COVID-19, particularmente aqueles que estão gravemente enfermos.

Existem dados mínimos informando os riscos dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no contexto do COVID-19. O uso de paracetamol como o agente antipirético preferido, se possível, e se AINEs forem necessários, usamos a menor dose eficaz; isso é consistente com a abordagem geral para redução da febre em adultos. A preocupação com os possíveis efeitos negativos dos AINEs foi levantada por relatos anedóticos de alguns pacientes jovens que receberam AINEs no início do curso da infecção e apresentaram doença grave⁷. Os dados clínicos ou populacionais sobre o risco de AINEs são limitados. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a OMS e o Painel de Diretrizes de Tratamento NIH COVID-19 dos Estados Unidos não recomendam que os AINEs sejam evitados quando clinicamente indicados^{5,7}.

Os medicamentos inalados devem ser administrados por inalador dosimetrado, sempre que possível, em vez de por nebulizador, para evitar o risco de aerossolização de SARS-CoV-2 por nebulização, se for necessário usar um nebulizador, devem ser tomadas as devidas precauções de controle de infecção. Eles são discutidos em detalhes em outro lugar.

Em pacientes recebendo inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (ARA) devem continuar o tratamento com esses agentes se não houver outro motivo para a descontinuação, como hipotensão, lesão renal aguda⁸. Uma alta proporção de pacientes com COVID-19 grave tem doença cardiovascular subjacente, diabetes mellitus e outras indicações de uso de estatinas. Além disso, a lesão cardíaca aguda é uma complicação relatada de COVID-19, não está claro se as estatinas podem impactar a história natural da infecção por SARS-CoV-2. O uso de agentes imunossupressores foi associado a um risco aumentado de doença grave com outros vírus respiratórios, e a decisão de descontinuar prednisona, produtos

biológicos ou outros medicamentos imunossupressores no contexto de COVID-19 deve ser determinada caso a caso base.

O uso de dexametasona para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 que estão em uso de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório é recomendado, dexametasona na dose de 6 mg ao dia por 10 dias ou até a alta, o que for mais curto. Em contraste, recomenda-se que a dexametasona não seja usada para prevenção ou tratamento de COVID-19 leve a moderado^{5,8}.

O remdesivir é um novo análogo de nucleotídeo que tem atividade *in vitro* contra a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2)⁹. Se disponível, recomenda-se remdesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave porque os dados sugerem que reduz o tempo de recuperação, o que consideramos um benefício clínico. Entre os pacientes com doença grave, o remdesivir deve ser priorizado para aqueles que necessitam de oxigênio suplementar de baixo fluxo, pois também pode reduzir a mortalidade nessa população. No entanto, o papel ideal do remdesivir permanece incerto, e alguns painéis de diretrizes (incluindo a Organização Mundial da Saúde) sugerem não usá-lo em pacientes hospitalizados porque não há evidências claras de que melhora os resultados importantes para os pacientes hospitalizados¹⁰.

O FDA também emitiu uma autorização de uso de emergência (EUA) para o inibidor de Janus quinase baricitinibe para ser usado em combinação com remdesivir em pacientes com COVID-19 que requerem oxigênio ou suporte ventilatório¹¹. No entanto, não é usado rotineiramente baricitinibe com remdesivir. O baricitinibe é um inibidor da Janus quinase usado no tratamento da artrite reumatóide. Além dos efeitos imunomoduladores, acredita-se que tenha efeitos antivirais potenciais por meio da interferência na entrada viral. Nos Estados Unidos, o FDA emitiu um EUA para baricitinibe (4 mg por via oral uma vez ao dia por até 14 dias) para ser usado em combinação com remdesivir em pacientes com COVID-19 que requerem oxigênio ou suporte ventilatório¹¹.

O plasma convalescente obtido de indivíduos que se recuperaram de COVID-19 pode fornecer imunidade baseada em anticorpos passiva. Acredita-se que os anticorpos neutralizantes sejam o principal componente ativo; outros mediadores imunológicos no plasma também podem contribuir. O plasma convalescente que contém altos títulos de anticorpos neutralizantes tem a hipótese de ter benefício clínico quando administrado no início do curso da doença, e pode ser de particular interesse para indivíduos com déficits na produção de anticorpos¹². Ensaio de anticorpos monoclonais que foram desenvolvidos para neutralizar o SARS-CoV-2 visando a proteína spike do SARS-CoV-2 e prevenindo a entrada nas células virais também estão em andamento. Pacientes hospitalizados só devem receber

anticorpos monoclonais como parte de um ensaio clínico^{5,12}.

O uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados não é recomendada devido à falta de benefícios claros e potencial para toxicidade. Em junho de 2020, o FDA dos EUA revogou sua autorização de uso de emergência para esses agentes em pacientes com COVID-19 grave, observando que os benefícios conhecidos e potenciais não superavam mais os riscos conhecidos e potenciais. Muitos outros agentes com efeitos antivirais ou imunomoduladores conhecidos ou putativos foram propostos para uso em pacientes com COVID-19, e alguns estão em avaliação pré-clínica ou clínica. O uso desses agentes para COVID-19 deve ser limitado a ensaios clínicos; sua eficácia não foi comprovada, e o uso extensivo off-label pode resultar em excesso de toxicidade e escassez crítica de medicamentos para indicações comprovadas. O uso de azitromicina não é recomendada sozinha ou em combinação com hidroxicloroquina, para o tratamento de COVID-19. Os estudos compararam a combinação de azitromicina e hidroxicloroquina com os cuidados habituais ou com hidroxicloroquina sozinha, e a maioria não sugeriu um benefício clínico associado. Além disso, tanto a azitromicina quanto a hidroxicloroquina estão associadas ao prolongamento do QTc, e o uso combinado pode potencializar esse efeito adverso. A ivermectina também foi proposta como uma terapia potencial baseada na atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, mas os níveis da droga usados *in vitro* excedem em muito aqueles alcançados *in vivo* com doses seguras da droga¹³, vários ensaios clínicos de ivermectina estão em andamento.

A doença leve é caracterizada por febre, mal-estar, tosse, sintomas respiratórios superiores ou características menos comuns de COVID-19, na ausência de dispneia. A maioria desses pacientes não precisa de hospitalização. Se os pacientes desenvolverem dispneia, isso aumenta a preocupação de que eles tenham doença de gravidade pelo menos moderada, e esses pacientes geralmente justificam a hospitalização. Os pacientes podem ter infiltrados na imagem do tórax e ainda serem considerados como tendo doença moderada, mas a presença de qualquer uma das seguintes características indica doença grave, como hipóxia (saturação de oxigênio menor ou igual a 94 % no ar ambiente) e necessidade de oxigenação ou suporte ventilatório¹⁴. Alguns estudos usaram outras características além da hipóxia para caracterizar a doença grave, como taquipneia, dificuldade respiratória e maior que 50% de envolvimento do parênquima pulmonar na imagem do tórax.

A terapia específica de COVID-19 para pacientes hospitalizados com doença grave que depende da necessidade de oxigênio ou ventilação, para pacientes com doença grave, com hipóxia, mas sem necessidade de oxigênio, sugere-se o uso de remdesivir e não usar dexametasona nesses pacientes. Em pacientes com doença grave que estão recebendo oxigênio

suplementar, o uso de dexametasona em baixas doses é sugerido. Os dados do ensaio sugerem que a dexametasona melhora a mortalidade em pacientes que estão recebendo suplementação de oxigênio não invasiva; é incerto se há pacientes específicos neste grupo relativamente heterogêneo que se beneficiariam mais do que outros. Em pacientes com doença grave que requerem ventilação mecânica ou ECMO o uso de dexametasona em dose baixa é sugerido, pois os dados do ensaio sugerem que a dexametasona melhora a mortalidade nesta população. O remdesivir está aprovado ou disponível para uso de emergência em alguns países, mas não está universalmente disponível¹⁵. Além disso, alguns painéis de diretrizes sugerem não usar remdesivir devido à falta de redução clara da mortalidade^{10,15}.

Os pacientes com doença grave geralmente precisam de suporte de oxigenação. Têm sido usados oxigênio de alto fluxo e ventilação não invasiva com pressão positiva, mas a segurança dessas medidas é incerta e devem ser consideradas procedimentos geradores de aerossol que garantem precauções de isolamento específicas. Alguns pacientes podem desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e justificar a intubação com ventilação mecânica. Além da SDRA, outras complicações da infecção incluem arritmias, lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda, eventos tromboembólicos e choque.

4. DISCUSSÃO

Os dados de ensaios clínicos randomizados em geral apoiam o papel dos glicocorticoides para COVID-19 grave. Em uma meta-análise de sete estudos que incluíram 1.703 pacientes criticamente enfermos com COVID-19, os glicocorticoides reduziram a mortalidade em 28 dias em comparação com o tratamento padrão ou placebo e não foram associados a um risco aumentado de eventos adversos graves. Em outra revisão sistemática e meta-análise de rede de ensaios randomizados que avaliaram intervenções para COVID-19 e estavam disponíveis até meados de agosto de 2020, os glicocorticoides foram a única intervenção para a qual houve pelo menos uma certeza moderada na redução da mortalidade ou risco de ventilação mecânica em comparação com o tratamento padrão¹⁶.

A maioria dos dados de eficácia sobre os glicocorticoides nessas metanálises vem de um grande ensaio clínico randomizado aberto no Reino Unido em que a dexametasona oral ou intravenosa reduziu a mortalidade em 28 dias entre pacientes hospitalizados em comparação com o tratamento usual sozinho¹⁷. Este estudo incluiu pacientes com COVID-19 confirmado ou suspeito que não tinham indicações ou contra-indicações específicas para a dexametasona; 2.104 e 4.321 pacientes foram aleatoriamente designados para receber dexametasona ou tratamento usual, respectivamente, e as proporções de comorbidades basais e necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório foram comparáveis entre os dois

grupos. As reduções na mortalidade em 28 dias com dexametasona na população geral do ensaio e em subgrupos pré-especificados foram pacientes em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) no início do estudo redução relativa de 36%, pacientes em oxigenoterapia não invasiva no início do estudo teve redução relativa de 18%. Em contraste, não foi observado benefício entre os pacientes que não necessitaram de oxigênio ou suporte ventilatório; houve uma tendência não estatisticamente significativa de mortalidade mais alta.

Os resultados foram semelhantes quando a análise foi restrita aos pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório. A taxa de mortalidade basal neste relatório foi maior do que em alguns outros estudos, e o benefício absoluto de mortalidade em outros ambientes pode não ser tão alto quanto neste estudo. Os efeitos adversos (incluindo infecções secundárias) não foram relatados. Os pacientes em oxigenoterapia não invasiva constituem um grupo heterogêneo, e detalhes adicionais são necessários para determinar se há subconjuntos de pacientes neste grupo que se beneficiariam mais. Portanto, a confiança geral na descoberta de um benefício na mortalidade é baixa para pacientes com COVID-19 que precisam de suplementação de oxigênio e moderada para aqueles que estão em ventilação mecânica.

Os dados sobre a eficácia de outros glicocorticóides são limitados a estudos menores¹⁸. Os ensaios individuais de hidrocortisona em pacientes gravemente enfermos não conseguiram demonstrar um benefício claro¹⁸, em uma meta-análise que incluiu três estudos avaliando hidrocortisona, houve uma tendência não estatisticamente significativa de redução da mortalidade em 28 dias em comparação com o tratamento usual ou placebo¹⁹. Os ensaios avaliando metilprednisona não demonstraram um benefício claro.

Em um estudo randomizado do Brasil que incluiu 393 pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 grave, 77% dos quais estavam em uso de oxigênio ou suporte ventilatório, não houve diferença nas taxas de mortalidade em 28 dias com metilprednisolona em comparação com placebo. Os glicocorticóides também podem ter um papel no manejo do choque refratário em pacientes criticamente enfermos com COVID-19.

O uso de remdesivir foi avaliado para COVID-19 grave e não grave em pacientes hospitalizados, em geral, os dados de estudos randomizados não demonstram um benefício clínico claro e importante com remdesivir entre pacientes hospitalizados²⁰. Em uma meta-análise de quatro estudos que incluíram mais de 7.000 pacientes com COVID-19, remdesivir não reduziu a mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica em comparação com o tratamento padrão ou placebo^{10,20}. Esta análise, no entanto, agrupou pacientes com COVID-19 de todas as gravidades e, com base nos resultados de um estudo controlado por placebo incluído, pode haver um benefício de

mortalidade para pacientes selecionados com doença grave que requerem apenas oxigênio suplementar de baixo fluxo. Os resultados desse ensaio também indicam que o remdesivir reduziu o tempo de recuperação do COVID-19 grave; em um segundo ensaio menor que foi interrompido precocemente por inscrição insuficiente, também houve uma tendência de redução do tempo de recuperação com remdesivir, mas não foi estatisticamente significativo.

Em um estudo randomizado aberto patrocinado pela indústria entre quase 400 pacientes que estavam hipóxicos ao ar ambiente ou recebendo suplementação de oxigênio não invasiva, as taxas de melhora clínica e alta no dia 14 foram numericamente maiores quando o remdesivir foi administrado por 5 dias versus 10 dias. No entanto, os pacientes no grupo de 10 dias apresentaram taxas mais altas de ventilação invasiva ou não invasiva e recebimento de oxigênio de alto fluxo no momento do início do remdesivir e, na análise ajustada, as diferenças nos resultados não foram estatisticamente significativas. As taxas de mortalidade no dia 14 foram de 8% e 11% com 5 e 10 dias de tratamento, respectivamente, e variaram por localização geográfica. Em uma análise de propensão de um subconjunto de participantes neste estudo, a taxa de melhora clínica ajustada foi maior e a taxa de mortalidade ajustada foi menor do que em uma coorte de pacientes que tiveram COVID-19 grave, mas não receberam remdesivir²¹.

Entre os pacientes hospitalizados com doença não grave, o remdesivir pode ter um benefício modesto, mas o significado clínico do benefício é incerto. Em um estudo randomizado aberto, 584 pacientes com COVID-19 de gravidade moderada, infiltrados pulmonares em imagens, mas saturação de oxigênio maior que 94% em ar ambiente, foram designados para receber remdesivir por até 5 dias, remdesivir por até 10 dias, ou padrão de atendimento. No dia 11, o grupo de remdesivir de cinco dias apresentou melhor estado clínico de acordo com uma escala de sete pontos em comparação com o tratamento padrão. Não houve uma diferença estatisticamente significativa no dia 11 no estado clínico entre o grupo de remdesivir de 10 dias e o grupo de tratamento padrão. Embora as taxas de alta no dia 14 tenham sido maiores com remdesivir, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. No ACTT-1, o uso de remdesivir (administrado por até 10 dias) não pareceu reduzir o tempo de recuperação entre os 119 pacientes com doença leve a moderada, embora o número de pacientes naquele subgrupo fosse insuficiente para mostrar um efeito significativo^{20,21}. Os efeitos colaterais relatados são náuseas, vômitos e elevações das transaminases. Em um ensaio clínico, os eventos adversos mais comuns foram anemia, lesão renal aguda, febre, hiperglicemia e aumento das transaminases; as taxas destes foram globalmente semelhantes entre remdesivir e placebo^{20,21}. No entanto, em outro ensaio, o remdesivir foi interrompido precocemente devido a eventos adversos (incluindo sintomas gastrointestinais, elevações de

aminotransferase ou bilirrubina e piora do estado cardiopulmonar) mais frequentes do que com placebo²².

Os ensaios randomizados não demonstraram um benefício clínico claro do plasma convalescente, por exemplo, um estudo controlado por placebo da Argentina que incluiu 333 pacientes com COVID-19 grave não encontrou diferenças no estado clínico em 30 dias ou na mortalidade em 30 dias entre plasma convalescente (com um título médio de anticorpo total de 1: 3200) e placebo²³. O tempo médio, desde o início dos sintomas até a inscrição, foi de oito dias, e 46% dos 218 pacientes que realizaram o teste de anticorpos basal não tinham níveis detectáveis na inscrição. Em um ensaio clínico, 103 pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida foram aleatoriamente designados para receber tratamento padrão com ou sem plasma convalescente. Apenas plasma com alto título de anticorpo de ligação foi administrado. Embora demonstrado que o plasma convalescente tenha melhorado a taxa de depuração do RNA viral nasofaríngeo em 72 horas em comparação com o tratamento padrão sozinho, não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas gerais de melhora clínica em 28 dias. Entre o subconjunto de pacientes com doença grave, mas não teve risco de vida, a taxa de melhora clínica foi maior com plasma convalescente. Em outro ensaio clínico, da Índia, que incluiu 464 pacientes com hipóxia, mas sem necessidade de oxigênio, o plasma convalescente não reduziu a mortalidade ou a progressão para doença grave em comparação com o tratamento padrão. O manejo de plasma convalescente para COVID-19 grave também foi relatado em estudos observacionais, vários dos quais sugerem que a administração de plasma convalescente com títulos de anticorpos mais elevados e na apresentação mais precoce está associada a um maior efeito clínico. Como exemplo, em um relatório não publicado de mais de 35.000 pacientes que tinham ou estavam em risco de COVID-19 grave e receberam plasma convalescente, a transfusão de plasma dentro de três dias do diagnóstico foi associada a taxas de mortalidade não ajustadas mais baixas em comparação com a transfusão quatro ou mais dias após diagnóstico²⁴.

Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina podem inibir a SARS-CoV-2 *in vitro*. No entanto, o acúmulo de dados de estudos controlados sugere que eles não fornecem um benefício clínico para pacientes com COVID-19²⁵. Em um estudo randomizado, cego, controlado por placebo de 479 pacientes hospitalizados com COVID-19, a hidroxicloroquina não melhorou o estado clínico em 14 dias ou a mortalidade em 28 dias em comparação com o placebo; o ensaio foi encerrado mais cedo devido a esta falta de benefícios²⁵. Outros grandes estudos abertos comparando várias terapias potenciais com o tratamento padrão também encerraram os braços da hidroxicloroquina após não terem detectado um benefício de mortalidade ou redução na permanência hospitalar. Em outro ensaio

clínico aberto de pacientes hospitalizados que não necessitaram ou necessitaram apenas de suplementação de oxigênio de baixo fluxo (≤ 4 L / min), a hidroxicloroquina (com ou sem azitromicina) não melhorou o estado clínico em 15 dias de acompanhamento em comparação com o padrão de cuidado. Os dados observacionais são um tanto mistos e têm limitações metodológicas, mas em geral também não sugerem nenhum benefício com hidroxicloroquina ou cloroquina²⁶. Estudos destacaram a toxicidade potencial da hidroxicloroquina ou cloroquina. Um ensaio comparando duas doses de cloroquina para COVID-19 foi interrompido precocemente devido a uma taxa de mortalidade mais alta no grupo de alta dose²⁷. O prolongamento do QTc, arritmias e outros efeitos adversos associados à hidroxicloroquina e cloroquina são discutidos em detalhes em outro lugar.

Em um estudo observacional de pacientes hospitalizados por COVID-19 na Coreia do Sul, o uso de AINEs nos sete dias anteriores à hospitalização foi associado a piores desfechos em comparação com o não uso; entretanto, os pacientes que usaram AINEs eram mais velhos e mais propensos a ter comorbidades subjacentes, e outras razões para o uso de AINEs podem ter confundido os achados. No entanto, outros estudos observacionais não encontraram associação entre o uso de AINE e piores resultados em comparação com paracetamol ou não uso de anti-inflamatórios²⁸.

Estudos retrospectivos sugeriram que o uso de estatina está associado a uma menor taxa de admissão à unidade de terapia intensiva ou morte em pacientes com COVID-19. As estatinas são inibidores conhecidos da via MYD88, que resulta em inflamação acentuada, e foi relatado que estabilizam os níveis de MYD88 no cenário de estresse externo *in vitro* e em estudos com animais²⁹. A desregulação de MYD88 foi observada e associada a resultados ruins em infecções por SARS-CoV e MERS-CoV, mas isso não foi descrito com SARS-CoV-2. Embora as estatinas possam ser benéficas em pacientes com COVID-19, são necessários mais dados.

5. CONCLUSÃO

O novo coronavírus foi identificado como a causa de um grupo de casos de pneumonia em Wuhan, China, no final de 2019, posteriormente, ele se espalhou rapidamente, resultando em uma pandemia global. A doença é designada COVID-19, que significa doença de coronavírus 2019. O vírus que causa COVID-19 é designado coronavírus de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). A abordagem ideal para o tratamento de COVID-19 é incerta. A avaliação de pacientes hospitalizados com COVID-19 documentado ou suspeito deve avaliar as características associadas à doença grave e identificar disfunções orgânicas ou outras comorbidades que poderiam complicar a terapia potencial.

Os pacientes hospitalizados com COVID-19 devem receber profilaxia farmacológica para tromboembo-

lismo venoso, existem dados mínimos informando os riscos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) no contexto do COVID-19. As estatinas são mantidas em pacientes hospitalizados com COVID-19 que já as estejam tomando. Para pacientes com doença não grave, o cuidado é principalmente de suporte, com monitoramento de perto para a progressão da doença. Quando os ensaios clínicos para o tratamento de doenças não graves estão disponíveis, priorizamos aqueles que têm características laboratoriais associadas à progressão da doença. Para pacientes hospitalizados com doença grave, mas que ainda não estão recebendo oxigênio, sugere-se o uso de remdesivir e não usar dexametasona. Para pacientes hospitalizados com doença grave que estão recebendo oxigênio suplementar sugere-se o uso de dexametasona em dose baixa. Para pacientes hospitalizados com doença grave que requerem ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea, recomenda-se dexametasona em dose baixa. Usualmente, não se usa outros agentes off-label para o tratamento de COVID-19, em particular, sugere-se não usar hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados devido à falta de benefício claro e potencial para toxicidade.

6. REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
- [2] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708.
- [3] American College of Cardiology. Troponin and BNP Use in COVID-19. *Cardiology.* 2020.
- [4] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1023.
- [5] ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection
- [6] Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020; 368:m1086.
- [7] Jeong HE, Lee H, Shin HJ, et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis.* 2020.
- [8] International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19.
- [9] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383:1813.
- [10] Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31:1384.
- [11] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395:1569.
- [12] Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013600.
- [13] Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75:3366.
- [14] University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions.
- [15] Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs.* 2020; 80:1355.
- [16] Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1317.
- [17] Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324:1298.
- [18] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324:1307.
- [19] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020.
- [20] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020.
- [21] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
- [22] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
- [23] Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020; 136:755.
- [24] Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020.
- [25] Chen J, Lui D, Lui L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University.* 2020.
- [26] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:2411.
- [27] McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7:ofaa105.
- [28] WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19.
- [29] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.