



Medicações empíricas utilizadas para terapêutica da COVID-19

Leonardo Sutana de Mendonça¹, Ian Rocha de Araújo Nogueira², Kaiuby Freire dos Santos², Vergílio Pereira Carvalho³, Waldemar Naves do Amaral⁴, Kênia Alves Barcelos⁵

¹ Graduanda do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. Aluno de Iniciação Científica (PIVIC). E-mail: leosutana98@gmail.com.

² Graduando do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. E-mail: ianranog@gmail.com, kaiubyfreire95@gmail.com.

³ Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Médico residente em Anestesiologia pelo Centro de Ensino e Treinamento Uberlândia Medical Center e Complexo Hospitalar Santa Genoveva de Uberlândia – MG. E-mail: vergilio_carvalho@hotmail.com.

⁴ Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. E-mail: waldemar@sbus.org.br.

⁵ Orientadora, Professora Doutora da Universidade de Rio Verde. E-mail: keniabarcelos@unirv.edu.br.

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:

Profa. Dra. Andrea Sayuri
Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:

Profa. Dra. Lidiane Bernardes
Faria Vilela

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/
CNPq 2021-2022

Resumo: A infecção pela síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-CoV-2), cujo agente etiológico é o coronavírus, trata-se de um patógeno respiratório altamente contagioso com manifestações clínicas bastante heteróclitas, variando de assintomática, leve, grave e podendo levar a óbito. Ademais, esta entidade clínica, hoje, em contexto de pandemia, ainda não tem uma terapêutica bem estabelecida para a doença pelo coronavírus (COVID-19). Dessa forma, faz-se necessário a persistência em testes com tratamentos medicamentosos para que se exclua aqueles que não forem clinicamente satisfatórios, buscando-se um tratamento mais eficaz com as medicações empíricas e com base no perfil epidemiológico dos pacientes com a COVID-19. Essa pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal e qualitativo mediante a análise de prontuários que foram utilizados para traçar as medicações empíricas no tratamento de pacientes com COVID-19, admitidos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Municipal Universitário (HMU) de Rio Verde-GO. Foram analisados 247 prontuários, em que o grupo dos pacientes que não utilizaram a dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e a metilprednisolona tiveram uma taxa média de sobrevivência de 58,77%, sendo 9,38% a mais em relação ao grupo que tomaram essas medicações, que equivaleram a uma média de 49,39%. Desse modo, houve uso de medicamentos onde não se obteve a eficácia esperada, gerando custos desnecessários ao Sistema Único de Saúde enquanto permeava uma pandemia, além de levar a um quadro de possível iatrogenia, prejudicando ainda mais os pacientes internados pela COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus. Uso off-label. Estudos transversais. Pandemias.

Empirical medication utilized in COVID-19 therapy

Abstract: The infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in which etiologic agent is the coronavirus, is a highly con-

tagious respiratory pathogen with very heteroclitic clinical manifestations, varying from asymptomatic, light, severe and even leading to death. In addition to this clinical entity, nowadays in the context of a pandemic, doesn't have a well-established therapy for the coronavirus disease (COVID-19) as of yet. Thus, it is necessary to persist with the drug treatments so the ones that aren't clinically satisfactory can be excluded. In pursuit of a more effective treatment with empirical medication based on the epidemiologic profile of COVID-19 patients. This research is characterized as a cross-sectional and qualitative study through the analysis of medical records which will be used to trace the empirical medication used in the treatment of COVID-19, admitted in the Intensive Care Unit (ICE) of the Municipal University Hospital (MUH) of Rio Verde-GO. 247 medical records were analyzed, in which the group of patients that didn't utilize dexamethasone, azithromycin, heparin/clexane and methylprednisolone had an average survival rate of 58,77%, which is 9,38% more in relation to the group that took those medications, an equivalent average of 49,39%. This way, medications without the expected effectiveness were used, generating unnecessary costs to the Unified Health System (UHS) during a pandemic, besides of the possibility of leading to a iatrogenesis, further impairing the patients interned by COVID-19.

Key words: Coronavirus; Off-label use; Cross-sectional studies; Pandemics.

Introdução

Em dezembro de 2019, foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, um surto referente a síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2), que de forma sem precedente se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em março de 2020, como uma nova pandemia denominada de COVID-19, deixando um extenso desafio para os profissionais da área da saúde (CHEN et al., 2020; MELO et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é considerado um patógeno respiratório altamente contagioso, tendo suas manifestações clínicas bastante heteróclitas, variando de assintomática, leve, grave e podendo levar a óbito. Além disso, alguns fatores são determinantes para a evolução e gravidade da doença, como o sexo, as doenças subjacentes e a idade, em vista da desregulação da função imunológica que contribui para o

aumento de resultados graves do coronavírus em pessoas de idade mais avançadas (CHEN et al., 2020).

Até então, não se tem uma terapêutica definida para a COVID-19, porém, tem como tratamento o controle dos sinais e dos sintomas, com o uso do suporte ventilatório e de alguns medicamentos, como: remdesivir, cloroquina, entre outros (LAI et al., 2020).

Apesar da aprovação emergencial do antiviral remdesivir, pela agência reguladora norte-americana, considerado originalmente para o tratamento da infecção pelo vírus Ebola, obtiveram-se resultados promissores, recebendo também, no início de maio de 2020, a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para pacientes graves com COVID-19, no qual foi expandida, posteriormente, aos pacientes com estado moderado da doença. Além do mais, o ensaio clínico Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) obteve a maior evidência do uso de remdesivir, onde resultados preliminares mostraram que o tempo médio de recuperação foi de 11 dias no grupo do remdesivir, quando comparado a 15 dias no grupo placebo (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020; DORATI et al., 2020).

Tem-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina podem ajudar a controlar a tempestade citoquímica. Foi avaliada a ação deste medicamento *in vitro*, onde observaram que essa medicação impedia a replicação do vírus nas doses de 1,13 µM (EC 50) e 6,90 µM (EC 90) e, que poderia ser facilmente utilizada em humanos na dose padrão, porque é favorável à penetração do fármaco nos tecidos, incluindo o pulmão (PIMENTEL; ANDERSSON, 2020).

Mesmo com os resultados promissores da hidroxicloroquina na redução da carga viral, deve-se tomar precauções, tendo visto que pode apresentar riscos à saúde devido as reações adversas, como a possível cardiotoxicidade, principalmente quando associada a um antibiótico macrolídeo como a azitromicina (MELO et al., 2021).

Embora o remdesivir tenha apresentado resultados modestos em ensaios clínicos, a dexametasona, que é um corticoide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, tem contribuído para reduzir a mortalidade em pacientes graves que recebiam ventilação mecânica invasiva ou oxigênio. A dexametasona fora significativamente útil individualmente, minimizando os efeitos de uma infecção, tanto quanto em conjunto com outros medicamentos (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Ademais, a inflamação pulmonar grave e a troca gasosa pulmonar prejudicada podem elevar o marcador de coagulopatia dímero D, que demonstra alto risco

de coagulação disseminada e tromboembolismo venoso na infecção por coronavírus. Em vista disso, a utilização da heparina de baixo peso molecular vai além da sua ação de anticoagulação, já que descobriram sua participação no processo anti-inflamatório e antiviral (TANG et al., 2020; TACHIL, 2020).

Ante todo o exposto, se questiona quais são as medicações empíricas utilizadas para terapêutica da COVID-19.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) faz um alerta de que, mesmo com uma vacina, o coronavírus poderá nunca desaparecer, evidenciando a importância e a urgência de pesquisas por novas medicações que trarão sucesso ao tratamento da COVID-19 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Ainda hoje, é válido dizer que ainda não há terapêutica determinada capaz de combater o SARS-CoV-2, pois há diversos estudos e ensaios clínicos heterogêneos que se contradizem quanto a eficácia dos medicamentos empíricos para a melhora do estado clínico e do prognóstico dos pacientes.

Do mesmo modo, faz-se necessário a persistência em testes com tratamentos medicamentosos para que se excluam aqueles que não forem clinicamente satisfatórios. Por fim, busca-se um tratamento mais eficaz com as medicações empíricas com base no perfil epidemiológico dos pacientes com a COVID-19.

Material e Métodos

Este estudo tem como base o projeto de pesquisa morbimortalidade e fatores correlacionados em pacientes com síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 em um centro de terapia intensiva: estudo transversal, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com o CAAE: 43454621.2.0000.5077, e o número do parecer: 4.563.056.

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal, qualitativo, mediante análise de prontuários de pacientes que foram utilizados para traçar as medicações empíricas no tratamento da COVID-19, socorridos no Hospital Municipal Universitário (HMU) do município de Rio Verde-GO.

Foi feito um levantamento desses prontuários para determinar a eficácia medicamentosa nos pacientes que foram internados pela comorbidade do SARS-CoV-2, no Centro Terapia Intensiva (CTI) do HMU em Rio Verde-GO, para posterior análise estatística dos resultados obtidos, sendo eletivos os pacientes maiores de 18 anos, do gênero feminino ou masculino, não havendo identificação dos mes-

mos como forma de sigilo, já que foram identificados por números.

Como medida para avaliação dos dados, foi aplicado um roteiro conforme o quadro 1, onde estão as variáveis a serem analisadas dando enfoque nas medicações: metilprednisolona, dexametasona, hidroxicroloquina/cloroquina e heparina terapêutica. Para atingir o objetivo proposto do estudo, as análises estatísticas foram executadas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e MINITAB 19 (análise estatística).

Os riscos desse estudo estão envolvidos com o encontro dos prontuários e informações vagas; a impossibilidade de obter dados confiáveis pela dificuldade de obter um protocolo definido na condução dos pacientes; a dificuldade na interpretação pela equipe de pesquisa com a correlação entre as variáveis aplicadas e com o tratamento desta doença. Quanto aos benefícios deste estudo, espera-se identificar a eficácia dos medicamentos na terapêutica utilizada pelo protocolo de manejo dos pacientes, juntamente com as comorbidades mais predominantes que elegeram os mesmos à terapia intensiva, além da possibilidade de comparar com outros estudos de caso.

Quadro 1. Variáveis utilizadas no projeto guarda-chuva.

Grupo de variáveis	Variáveis aplicadas ao grupo caso e ao grupo-controle
Qualitativa nominal Dicotômicas	Gênero Hipertensão arterial sistêmica (HAS) Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) Diabetes Mellitus (DM) Óbito hospitalar Metilprednisolona Dexametasona Hidroxicloroquina / cloroquina Heparina terapêutica
Qualitativa nominal politômicas	História de tabagismo História de hemodiálise
Qualitativa ordinal	-
Qualitativa discreta	Idade
Qualitativa contínua	pH pO ₂ pCO ₂ Bicarbonato Lactato Creatinina D-dímero Tempo de protrombina ou tempo de atividade da protrombina ou (RNI)

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Resultados e Discussão

Com base na amostra dos dados dessa pesquisa, obtivemos 249 prontuários de pacientes internados pela COVID-19, onde foram avaliadas a eficácia terapêutica dos que tomaram ou não as seguintes medicações: dexametasona, azitromicina,

heparina/clexane e metilprednisolona, conforme a tabela 1. Entretanto, com base nos riscos calculados desse estudo, foram necessários a retirada de 2 pacientes pelas informações vagas presentes, para que não atrapalhassem a confiabilidade dos resultados obtidos.

Tabela 1. Correlação entre as variáveis e a utilização.

Variáveis	Sim	Não
Dexametasona	193	54
Azitromicina	167	80
Heparina/Clexane	207	40
Metilprednisolona	40	207

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

De acordo com as tabelas 1, 2 e 3, pode-se notar que dos 193 (78,13%) pacientes que tomaram dexametasona, 93 (48,18%) deles morreram, uma diferença de 1,88% a mais quando comparados aos 25 (46,30%) óbitos dos 54 (21,87%) que não utilizaram essa medicação. Essa sutil diferença, porém, perceptível entre os que tomaram ou não essa medicação é replicada pelos pacientes que utilizaram a metilprednisolona, onde foram obtidos 207 (83,8%) que não tomaram a medicação, sendo que houve uma taxa de óbito de 98 (47,43%) pessoas, 2,57% menor em relação aos 20 (50%) óbitos dos 40 (16,2%) pacientes que utilizaram a metilprednisolona.

Segundo as mesmas tabelas, entre as variáveis da azitromicina, foi observada uma maior utilização desta medicação, em 167 (67,61%) pacientes, onde a quantidade de mortes obtidas, sendo de 91 (54,49%) foi 20,74% maior quando comparado ao grupo dos que não tomaram esse remédio, que equivalem a 80 (32,39%) dos pacientes, com uma quantidade de 27 (33,75%) óbitos. Ademais, com a utilização da heparina/clexane nos 207 (83,8%) pacientes, não se obteve uma resposta terapêutica desejada, pois o número de óbitos dos que tomaram essa medicação foi de 103 (49,75%), uma diferença de 12,25% a mais em relação ao grupo dos que não tomaram, equivalente a 40 (16,2%) dos pacientes, com 15 (37,5%) óbitos.

Contudo, é notório que o grupo dos pacientes que não utilizaram a dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e a metilprednisolona tiveram uma taxa média de sobrevida de 58,77%, sendo 9,38% a mais em relação ao grupo que tomaram essas medicações, o que equivaleram a uma média de 49,39%.

Tabela 2. Correlação entre as variáveis, o número de óbitos, vivos e o gênero.

Variáveis	Sim	Masculino	Feminino	Óbitos / P. ^a (%)	Vivos / P. ^a (%)
Dexametasona	193	108	85	93 / 48,18%	100 / 51,82%
Azitromicina	167	89	78	91 / 54,49%	76 / 45,5%
Heparina/Clexane	207	115	92	103 / 49,75%	104 / 50,25%
Metilprednisolona	40	23	17	20 / 50%	20 / 50%

^a Porcentagem.

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Tabela 3. Correlação entre as variáveis, o número de óbitos, vivos e o gênero.

Variáveis	Não	Masculino	Feminino	Óbitos / P. ^a (%)	Vivos / P. ^a (%)
Dexametasona	54	37	17	25 / 46,30%	29 / 53,7%
Azitromicina	80	56	24	27 / 33,75%	53 / 66,25%
Heparina/Clexane	40	30	10	15 / 37,5%	25 / 62,5%
Metilprednisolona	207	122	85	98 / 47,34%	109 / 52,66%

^a Porcentagem.

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Conclusão

Conclui-se, deste estudo, que o tratamento dos pacientes internados pela COVID-19 não obteve resultados favoráveis quanto à sobrevida daqueles pacientes que fizeram uso das seguintes medicações: dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e metilprednisolona, tendo em vista que a taxa de óbitos foi menor no grupo daqueles que não utilizaram os mesmos remédios.

Por quanto, houve uso de medicamentos onde não se obteve a eficácia esperada, gerando custos desnecessários ao Sistema Único de Saúde (SUS) enquanto permeava uma pandemia, além de levar a um quadro de possível iatrogenia, prejudicando ainda mais os pacientes internados pela COVID-19.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) e pela oportunidade de estar contribuindo com a sociedade acadêmica.

Referências Bibliográficas

CHEN, Y. *et al.* **Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention.** ScienceDirect, 2020.

DORATI, C. *et al.* **Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la**

infección por COVID-19. Buenos Aires: Revista Argentina de Salud Pública, 2020.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19.** São Paulo: Estudos Avançados, 2020.

LAI, C. C. *et al.* **Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths.** ScienceDirect, 2020.

MELO, J. R. R. *et al.* **Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro.** Rio de Janeiro: Cadernos de Saúde Pública, 2021.

PIMENTEL, J.; ANDERSSON, N. **Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratória.** Biomédica, 2020.

TANG, N. *et al.* **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020.

THACHIL, J. **The versatile heparin in COVID-19.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020.