



INFORME DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA SOBRE O NOVO CORONAVÍRUS Nº 12: RECOMENDAÇÕES SOBRE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19

Elaborado em 19/04/2020

INTRODUÇÃO

A COVID-19, nova doença infecciosa causada pelo betacoronavírus SARS-CoV-2, ameaça pessoas, sociedades e sistemas de saúde pelo mundo todo. Neste momento, não temos nenhum tratamento eficaz e seguro, tampouco vacina.

Por outro lado, atualmente pelo menos 657 estudos clínicos estão em andamento no mundo (ClinicalTrials.gov).

Com o objetivo de orientar os infectologistas a avaliarem estudos clínicos, além de colaborar para que o Brasil possa contribuir de forma científica para que medicamentos sejam avaliados de acordo com as normas nacionais e internacionais que regem a pesquisa clínica e em conformidade com os “Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos”, cujas bases foram publicadas a partir de 1964 no documento de Helsinque e de acordo com o Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para a Boa Prática Clínica (*Good Clinical Practice, GCP*), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) faz as seguintes considerações e recomendações, a serem abordadas nos tópicos subsequentes.

1

EFICÁCIA *IN VITRO* VERSUS *IN VIVO*

Medicamentos que mostraram atividade *in vitro*, em testes de laboratório, mostrando-se capazes de diminuir a replicação viral do SARS-CoV-2, não podem ser assumidos como eficazes *in vivo* em seres humanos. Vários antivirais e outros antimicrobianos não confirmaram a expectativa de sua eficácia em pesquisas clínicas ao longo das últimas décadas.

ESTUDOS CLÍNICOS NAS SUAS DIFERENTES FASES

Medicamentos que sejam usados em doses diferentes das quais são usados para outras indicações necessitam ser avaliados em estudos clínicos de **fase 1, ou seja, em adultos saudáveis**.

Esses estudos permitem detectar eventos adversos e eventualmente graves, que, quando detectados precocemente em pessoas saudáveis por “testes de segurança”, que são exames

complementares (como exames bioquímicos e o eletrocardiograma), podem ser tratados ou levar à suspensão da medicação em estudo, evitando desfecho indesejável ou mesmo fatal.

É importante que os estudos clínicos de fases 2 e 3 sejam **randomizados e controlados**. Normalmente o “**grupo controle**” é feito com “**tratamento suportivo padrão**” + **placebo**, mas pela urgência dos resultados diante de uma pandemia tão devastadora, o “grupo controle” pode ser feito sem o placebo, mantendo o “tratamento suportivo padrão”. Isto vai tornar o estudo aberto e não “duplo-cego”, mas mantém as condições para que uma evidência científica robusta seja gerada.

Os estudos não randomizados e não controlados trarão, no máximo, evidência científica fraca quanto à eficácia e segurança das medicações analisadas. Corremos o risco de centenas de milhares de pacientes receberem medicações que, ao final, não saberemos se são eficazes e seguras contra a COVID-19.

ESCOLHA DOS SUJEITOS DO ESTUDO CLÍNICO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

É fundamental dividirmos os estudos clínicos de COVID-19 em dois grandes grupos:

1. Pacientes (em pesquisa clínica usamos o termo “sujeitos”) com doença moderada, que incluem pacientes com “síndrome gripal” e pneumonia não grave (sem hipoxemia), ou seja, **pacientes com acompanhamento ambulatorial (*outpatients*)**;
2. **Pacientes com doença grave ou crítica, que necessitam internamento hospitalar (*inpatients*)**.

Todos os pacientes incluídos em pesquisa de COVID-19 devem ter confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 por exame de reação em cadeia da polimerase - PCR (biologia molecular) com metodologia aprovada pela Anvisa.

OBJETIVOS DA PESQUISA CLÍNICA

É essencial que os objetivos principais (*Primary Endpoints*) e secundários (*Secondary Endpoints*) do protocolo estejam bem definidos, como por exemplo:

- a) Em pacientes com “**síndrome gripal**” ou **pneumonia sem hipoxemia**: comparar, entre os grupos de pacientes que recebem o(s) medicamento(s) e o “grupo controle”:
 - **Duração dos sintomas e da febre;**
 - **Evolução para pneumonia grave com necessidade de oxigenioterapia;**
 - **Evolução para necessidade de ventilação mecânica;**
 - **Evolução para o óbito.**

Nestes casos, é importante estratificar os pacientes pela faixa etária (18 a 30 anos, 30 a 40 anos, 40 a 50 anos, 50 a 60 anos, 60 a 70 anos, 70 a 80 anos, e mais de 80 anos) e por

comorbidades que os sujeitos apresentem, com destaque para: cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, pneumopatias, doenças neurológicas, insuficiência renal, imunossupressão por medicamentos ou por doenças ou transplante de órgãos.

Os objetivos do estudo, em relação à segurança do medicamento e “grupo controle”, devem incluir todos os eventos adversos (quaisquer alterações clínicas ou laboratoriais que o sujeito possa vir a apresentar, independente da causa).

Tais eventos de eficácia e segurança mencionados devem ser avaliados ao longo de 7 a 30 dias (“visitas do estudo clínico”), a partir da inclusão do paciente no estudo. As visitas presenciais nesse grupo de sujeitos com doença moderada podem, eventualmente, ser substituídas por teleconsultas.

Deve-se destacar que, se forem estudados pacientes com menos de 40 anos sem comorbidades, os dados clínicos atualmente disponíveis sugerem que a letalidade nesse grupo é em torno de 0,1%, ou seja, a expectativa é que 99,9% fiquem curados. Por conseguinte, será necessário incluir um número muito grande de sujeitos para demonstrar algum benefício significativo.

Provavelmente, o único benefício que possa ser alcançado neste grupo de sujeitos é a “redução da duração dos sintomas”. Por esse motivo, esse grupo de pacientes não deve ser prioridade no momento, e pacientes nessa faixa etária não devem receber tratamento farmacológico, até que estudos clínicos atualmente em andamento fora do Brasil sejam publicados.

b) Em pacientes com **pneumonia com hipoxemia** ($SpO_2 \leq 93\%$ em ar ambiente ou $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg), os principais objetivos a serem estudados são comparar, entre os grupos de pacientes que recebem o(s) medicamento(s) e o “grupo controle”:

- **Evolução para necessidade de ventilação mecânica (VM);**
- **Evolução ou piora de disfunções orgânicas (sepse);**
- **Tempo de hospitalização (dias de hospitalização);**
- **Evolução para o óbito.**

Esses objetivos devem ser avaliados ao longo de 7 a 30 dias (“visitas do estudo clínico”), a partir da inclusão do paciente no estudo, podendo-se estender até 60 dias ou mais, caso o paciente permaneça internado ou apresente complicações ou sequelas.

As avaliações de segurança do medicamento e “grupo controle” devem incluir todos os eventos adversos (quaisquer alterações clínicas ou laboratoriais que o sujeito possa vir a apresentar, independentemente da causa).

- c) Em pacientes em **ventilação mecânica e/ou choque séptico**, os principais objetivos a serem estudados são a comparação entre os grupos de pacientes que recebem o(s) medicamento(s) e o “grupo controle” dos seguintes parâmetros:
- **Evolução ou piora de disfunções orgânicas (sepse);**
 - **Tempo de uso de ventilação mecânica, em dias;**
 - **Tempo de internamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em dias;**
 - **Evolução para o óbito.**

Esses objetivos devem ser avaliados ao longo de 7 a 30 dias (“visitas do estudo clínico”), a partir da inclusão do paciente no estudo, podendo estender-se até 90 dias ou mais, caso o paciente permaneça internado ou apresente complicações ou sequelas.

As avaliações de segurança do medicamento e “grupo controle” devem incluir todos os eventos adversos (quaisquer alterações clínicas ou laboratoriais que o sujeito possa vir a apresentar, independentemente da causa).

USO DE MEDICAMENTO PROFILÁTICO

O uso de medicamento profilático nesse momento deve ser desaconselhado, bem como a realização de pesquisas clínicas nesse sentido. O elevadíssimo número de pessoas a serem incluídos para avaliar qualquer benefício nesse cenário poderia levar ao desabastecimento de medicamentos, como a hidroxiquina para pacientes em tratamento para artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

O uso profilático da azitromicina, por sua vez, poderia levar ao aumento da resistência bacteriana relacionada a esse antimicrobiano.

USO COMPASSIVO DE MEDICAMENTOS

É compreensível que pacientes com as formas grave e crítica da doença, incluindo pacientes em ventilação mecânica e muitas vezes apresentando disfunções orgânicas, situação esta que apresenta alta letalidade, recebam tratamento compassivo de medicamentos ainda em fase de pesquisa, preferencialmente com avaliação dos infectologistas, intensivistas e médico assistente, envolvidos na assistência ao paciente. O uso compassivo se refere ao acesso a medicamentos, que ainda não tem o registro na Anvisa para a indicação clínica para a qual será usada, principalmente em doenças que ameaçam a vida e sem alternativa terapêutica, que é justamente o caso da COVID-19. Nesta categoria, entre outras, incluem-se o uso de soro de convalescente, uso de imunoglobulinas, uso de anticorpos monoclonais e o uso de corticoide em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Recomendamos que o uso compassivo de medicamentos seja preferencialmente feito com avaliação dos infectologistas, intensivistas e médicos assistentes, responsáveis pelo tratamento do paciente.



Tal uso deve ser feito de acordo com protocolo da instituição e devidamente discutido com o paciente, sua família e/ou seu representante legal, preferencialmente aplicando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

CONCLUSÃO

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) manifesta sua grande preocupação pelo uso indiscriminado de medicamentos, vitaminas, antioxidantes, entre outros, sem qualquer comprovação científica de eficácia e segurança de seu uso.

Nesse sentido, somente com pesquisas clínicas bem conduzidas, que no Brasil precisam ser aprovadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, poderemos corresponder a esta grande expectativa da sociedade brasileira e internacional: indicar medicamentos e vacinas eficazes e seguros contra a COVID-19.

Várias pesquisas clínicas nacionais e internacionais sobre tratamento medicamentoso e vacinas foram desenvolvidas no Brasil em diversas áreas da infectologia nos últimos anos, incluindo HIV, hepatites virais, malária, tuberculose, dengue, infecções por bactérias multirresistentes, infecções fúngicas, entre outras, que levaram o Brasil a ser reconhecido como um país onde estudos de excelência e da maior relevância clínica são desenvolvidos.

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) aproveita a oportunidade para manifestar seu apoio aos infectologistas e demais pesquisadores clínicos que desenvolvem pesquisas tão importantes para a humanidade vencer essa pandemia, a mais devastadora da nossa geração, e repudia toda e qualquer manifestação de ofensa ou violência a pesquisadores e à ciência, único caminho que nos levará ao controle e erradicação da COVID-19.