

## “KIT-COVID”

Elaborado por: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)

Revisado por: **Luciana Vieira** (PT, Msc, PhD)

10 de julho de 2020

Vários agentes farmacológicos estão sendo explorados para o tratamento da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), o registro internacional de ensaios clínicos pode ser encontrado no site da OMS e no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Alguns estão sendo utilizados a partir de descrição em séries observacionais ou com base em evidências *in vitro* ou ainda extrapoladas. É importante frisar que não há dados controlados que suportem o uso de qualquer um desses agentes, com eficácia e segurança, para o tratamento da COVID-19 (McINTOSH, et al. 2020). No Brasil, a atenção voltou-se de forma enfática à cloroquina/hidroxicloroquina, cujo uso *off-label* tem sido observado na prática (PACHECO et al., 2020) e, mais recentemente, para a ivermectina.

Atualmente, em diversos municípios de diferentes estados do Brasil, tem sido relatada a distribuição dos chamados “KIT-COVID”, que se tratam de kits de medicamentos para serem usados como profilaxia ao contágio e/ou aos primeiros sintomas da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Os kits tem composição variável, sendo que os medicamentos incluídos com mais frequência são: cloroquina ou hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina, prednisona (ou outro corticosteroide). Além da variação de combinação de medicamentos que compõem o “KIT-COVID”, também é variável a posologia e as orientações de uso.

Em Porto Feliz, município do Estado de São Paulo, o “KIT-COVID”, distribuído pela prefeitura para população que apresentou sintomas iniciais da doença, é composto por hidroxicloroquina, azitromicina, anti-inflamatório e remédio para náusea (WERNECK, 2020). O prefeito de Aruanã (GO), encaminhou equipe da Secretaria Municipal de Saúde para avaliar a iniciativa de Porto Feliz (SP) e não descarta a possibilidade de distribuição destes medicamentos para novos casos ou para população como prevenção (LIMA, 2020).

O governo estadual do Mato Grosso adquiriu grande quantidade dos medicamentos que compõem o “KIT-COVID” para distribuir aos 141 municípios do estado, com o objetivo de favorecer o tratamento precoce dos pacientes de COVID-19. A estratégia visa a disponibilização dos medicamentos na Atenção Básica, Unidades de Pronto-Atendimento (UPAs) e policlínicas do estado, com vista ao tratamento precoce desses pacientes (G1 MT, 2020).

Na prefeitura de Nova Crixás, o kit é composto por azitromicina, prednisona, albendazol, nitazoxanida. E tem o objetivo de amenizar os sintomas nos pacientes com teste positivo para COVID-19. O paciente escolhe se faz o uso da medicação ou não e, caso queira, a Hidroxicloroquina também é disponibilizada. Neste caso o paciente deve se responsabilizar quantos os possíveis efeitos colaterais e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disponibilizado pelo médico (PREFEITURA DE CRIXÁS, 2020).

Além das iniciativas estruturadas pelos entes públicos, circula abundantemente nas redes sociais receitas médicas, protocolos, orientações em áudio e vídeo; acerca do uso de diferentes medicamentos, isolados ou em associação, para prevenção do contágio e/ou para tratamento precoce da infecção pelo SARS-CoV-2. Exemplo disso, circulou nas redes sociais iniciativa popular de distribuição gratuita de Ivermectina em Aparecida de Goiânia (GO). Receitas de diferentes instituições (excluindo o nome do paciente e do médico) também circulam em grupos de Whatsapp disseminando a cultura da automedicação por repetição de receita, que, por si só, já apresenta um grande risco para saúde.

É fundamental ressaltar que diversas entidades científicas e associações médicas fazem eco ao posicionamento do Conselho Federal de Medicina (CFM): “não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19” (BRASIL, 2020). E quanto aos medicamentos comumente vinculados ao KIT-COVID, é importante lembrar que não se tratam de medicamentos inócuos, mas sim de medicamentos que possuem efeitos adversos, incluindo a possibilidade de efeitos graves, registrados em bula, a qual faz parte do registro destes medicamentos junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

#### COLORQUINA (CQ) OU HIDROXICOLORQUINA (HCQ)

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA CQ (FIOCRUZ, 2019) e HCQ (EMS, 2018):
  - a. O uso do medicamento, em doses habituais, pode estar associado a efeitos adversos: no Sistema Nervoso Central, cardiovasculares, digestivos, hematológicos, dermatológicos, renais, entre outros.
  - b. Eventos mais comuns: transtorno da acomodação visual, visão turva, cefaleia, fadiga, nervosismo, ansiedade, apatia, irritação gastrointestinal, náuseas, vômitos, estomatite, prurido, coloração azul-escuro da boca, pele e unhas, branqueamento dos cabelos, queda de cabelos, exantema cutâneo, opacidade da córnea, ataque agudo de porfiria e psoríase em pessoas susceptíveis.
  - c. Apesar de relatados como raros, chamam atenção, devido à possível gravidade: depressão e estimulação psíquica, neurite periférica, neuromiopia; alterações do eletrocardiograma, como inversão da onda T e alargamento do complexo QRS, bloqueio AV, cardiomiopia; insuficiência hepática fulminante, anemia aplástica, trombocitopenia, insuficiência renal em pacientes com deficiência de G-6-PD, ototoxicidade, entre outros.
  - d. A bula prevê contraindicações importantes: CQ – para portador de psoríase ou outra doença esfoliativa, de porfiria, de epilepsia, de miastenia gravis, de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase e para pacientes com problemas graves no fígado (insuficiência hepática avançada). HCQ – maculopatias/retinopatias.
  - e. Existe ainda possibilidade de interações medicamentosas e o risco de efeitos tóxicos graves e irreversíveis, principalmente associado ao uso prolongado, com altas doses.
  - f. A bula adverte que a CQ se trata de um fármaco que apresenta estreita margem de segurança e uma dose única de 30 mg/kg pode ser fatal. E no caso da HCQ, aponta o risco carcinogênico e teratogênico.

2. Revisão sistemática que incluiu 11 estudos incluídos que compararam HCQ ou CQ com a terapia padrão, em 100.497 adultos hospitalizados com Covid-19, mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da HCQ quando comparado com a terapia padrão (metanálise de 03 estudos randomizados). Os resultados dos estudos de coorte (03), também submetidos a metanálise, mostraram que a CQ e a HCQ se associaram a maior risco de tontura (um estudo/373 participantes), alteração eletrocardiográfica (um estudo/492 participantes), arritmia ventricular (um estudo/84.160 participantes para HCQ e um estudo/83.012 participantes para CQ), prolongamento do intervalo QT (um estudo/492 participantes) e parada cardiorrespiratória (um estudo/492 participantes) (PACHECO et al. 2020).

#### AZITROMICINA (AZ)

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (CIMED, 2020):
  - a. Efeitos indesejáveis relatados em estudos clínicos ou na experiência pós comercialização incluem alterações: sistema sanguíneo e linfático, ouvido e labirinto, gastrintestinais, hepatobiliar, pele e tecido subcutâneo, psiquiátricos, cardíacos, entre outros.
  - b. Apesar de relatados como raros, chamam atenção, devido à possível gravidade: disfunção hepática, convulsões, trombocitopenia, palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular e prolongamento QT e Torsades de Pointes, pancreatite, eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), nefrite intersticial, disfunção renal aguda, entre outros.
  - c. Assim como com qualquer antibiótico é recomendável a constante observação dos sinais de crescimento de organismos resistentes, incluindo fungos.
  - d. Existe ainda possibilidade interações medicamentosas diversas, que podem impactar na gravidade dos efeitos adversos.
2. Importante ressaltar que antibióticos não têm indicação em infecções virais e seu uso indiscriminado e inadequado favorece a resistência bacteriana (SBI, 2020). Revisão sistemática conduzida por grupos de especialistas da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado avaliando a efetividade de antibacterianos empíricos no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana simultânea. Os estudos analisados apontaram que o risco de eventos adversos cardiovasculares da CQ/HCQ, principalmente de arritmias, são potencializados quando em associação com AZ (FALAVIGNA et al, 2020).

#### IVERMECTINA

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (NEOQUÍMICA, 2018):
  - a. As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória, e incluem: aparelho digestivo, sistema nervoso central, reações epidérmicas, reações do tipo Mazzotti e oftálmicas.

- b. O tratamento proposto em bula, trata-se de dose única, anual. Em casos individuais, mediante avaliação e critério médico, pode-se considerar a repetição da dose em intervalo de 3 meses.
  - c. Sobre dose de repetição a bula deixa registrado que Massi e colaboradores publicaram um relato de caso na literatura africana, em 2017, com paciente que apresentou encefalopatia, obnubilação e cegueira bilateral; após dose de repetição, 15 dias após a dose de 150mcg/Kg.
2. Não foram localizados estudos atuais sobre a segurança em doses superiores à dose prevista em bula, nem tão pouco quanto a doses de repetição como proposto por algumas das orientações disseminadas, em mídias sociais e veículos não científicos, para o uso preventivo a COVID-19. Porém uma revisão de literatura recente aponta que, diante dos dados farmacocinéticos disponíveis sobre a ivermectina, a parti de estudos com dosagem clinicamente relevantes (150–800 lg/kg) e excessivas (> 2000 lg/kg) indicam que não seria possível atingir, em seres humanos, as concentrações necessárias para ação inibitória ao SARS-CoV-2. De forma que não há nenhuma justificativa científica plausível para a inclusão desta droga em protocolos terapêuticos de COVID-19 (MOMEKOV e MOMEKOVA, 2020).

#### PREDINISONA

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (GERMED, 2018):
  - a. As reações adversas dos corticosteroides são relacionadas com a dose duração do tratamento, e podem incluir reações: hidroeletrolíticas, osteomusculares, gastrintestinais, dermatológicas, neurológicas, endócrinas, oftálmicas, metabólicas, psiquiátricas, entre outras.
  - b. Chamam atenção, devido à possível gravidade: insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão, agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento, manifestação de *diabetes mellitus* latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, pode levar supressão do crescimento fetal ou infantil, entre outros.
  - c. Superdoses não apresentam risco de resultados nocivos, exceto em casos de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio.
  - d. A bula recomenda que os pacientes não deverão ser vacinados durante o tratamento com corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Além disso, os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, dificultando ou retardando a identificação e diagnóstico.

2. Existem evidências de que corticosteroides podem retardar a negatificação viral. Assim, glicocorticosteroides devem ser evitados nos primeiros 7 a 10 dias do início dos sintomas de COVID-19, período em que a resposta viral é relevante (FALAVIGNA et al, 2020). A automedicação e o uso preventivo de corticoides para COVID-19 não devem ser utilizados, pois podem causar efeitos colaterais (SBI, 2020).

No cenário de uma pandemia, o processo médico de decisão clínica, usualmente guiado por uma abordagem racional e baseada em evidência, torna-se emocional. Embora compreensível, isso pode levar a excesso de uso de medicação *off label*, aumentando o risco e ocorrências de eventos adversos. Assim a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) reuniu 27 especialistas (incluindo médicos especialistas de infectologia, medicina interna, pneumologia e terapia intensiva; farmacêuticos; epidemiologistas e especialistas em saúde pública) para elaboração de uma diretriz, com objetivo de guiar os profissionais de saúde no processo de decisão clínica baseada na melhor evidência disponível. Sinteticamente, as recomendações do grupo foram as seguintes (FALAVIGNA et al, 2020):

1. Não utilizar hidroxiquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)
2. Não utilizar a combinação de hidroxiquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
3. Não utilizar oseltamivir no tratamento da COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)
4. Utilizar tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, onde não se possa descartar o diagnóstico de influenza (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
5. Não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)
6. Não utilizar glicocorticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
7. Não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
8. Utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)
9. Não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
10. Não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
11. Utilizar antibacterianos em pacientes com COVID- 19, com suspeita de co-infecção bacteriana (recomendação não graduada)

Diante das recomendações, observa-se que os medicamentos, mais comumente incluídos no KIT-COVID não são recomendados para uso rotineiro no tratamento, nem tão pouco profilático. Antiparasitários não fez parte das análises do grupo, mas foram incluídos pela SBI, em sua publicação de 30 de junho de 2020. Sobre a ivermectina a SBI apontou que, embora hajam evidências *in vitro*, não há comprovação de eficácia e segurança do

uso de tais medicamentos em seres vivos, para o tratamento de COVID-19 (SBI, 2020).

Considerando o dinamismo com que as informações vem sendo alteradas, a SBI acrescentou, em 30 de junho, informações mais recentes que reforçam o posicionamento de consenso supra apresentado (SBI, 2020):

- CQ e HCQ – o uso em profilaxia pós-exposição, ainda não demonstrou benefício. Seu uso no tratamento da COVID-19 nos primeiros dias de doença, em casos de COVID-19 leve e moderada, está sendo avaliado e se aguardam os resultados. Conforme relatório preliminar, de um grande estudo randomizado com grupo controle (Estudo RECOVERY) a HCQ também não teve benefício para pacientes hospitalizados.
- Corticoides – Relatório preliminar (Estudo RECOVERY), demonstrou que o corticoide dexametasona aumenta a sobrevivência em pacientes com COVID-19 grave que necessitam de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Todavia não devem ser utilizados na prevenção e nas formas leves ou moderadas da COVID-19 (sem indicação de oxigenioterapia), pois não há evidências de benefício nesses casos.

Por fim, alguns KIT-COVID também incluem vitaminas e suplementos alimentares, muito comuns em auto prescrições. A SBI ressalta não haver benefícios comprovados quanto ao uso de vitaminas C ou D, nem zinco; exceto em pacientes que apresentam hipovitaminose ou carência mineral (SBI, 2020).

**Orientações sem evidência científica colocam em risco a saúde da população brasileira.** O uso de qualquer medicamento fora de sua indicação aprovada (*off-label*) deve ser uma decisão individual do médico, analisando caso a caso e compartilhando os possíveis benefícios e riscos com o paciente (SBI, 2020). Além disso, é vedado ao médico a publicidade sobre tal conduta, de acordo com Código de Ética Médica, capítulo de Publicidade Médica: “Art. 113. Divulgar, fora do meio científico, processo de tratamento ou descoberta cujo valor ainda não esteja expressamente reconhecido cientificamente por órgão competente” (CFM, 2018).

#### REFERÊNCIAS

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n 4 de 16 de abril de 2020a. Acessado em 22 de maio de 2020.

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018.

CIMED. Azitromicina Comprimido Revestido 500mg. Bula para o profissional de saúde. 2020 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

CRIXÁS. Prefeitura. KIT de medicamentos distribuídos pela prefeitura com intuito de amenizar os sintomas da COVID-19. [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

EMS. Sulfato de Hidroxicloroquina Comprimido Revestido 400mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

FALAVIGNA M. et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2020.

FIOCRUZ. Farmanguinhos Cloroquina Comprimido 150mg. Bula para o profissional de saúde. 2019 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

G1 MT. Governo compra lotes de “kit-covid” para distribuir aos 141 municípios do MT. G1 Mato Grosso [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.



GERMED. Prednisona Comprimidos de 5mg a 20mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

LIMA C. Aruanã pode usar kit de medicamentos sem eficácia sem eficácia comprovada para COVID. O Popular [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

McINTOSH, K.; HIRSCH, M.S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020.

MOMEKOV G., MOMEKOVA D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2020.

NEOQUÍMICA. Ivermectina Comprimido 6mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

SBI. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo coronavírus no 15: uso de medicamentos para COVID-19. 2020 [internet]. Acessado em 09 de julho de 2020.

WERNECK N. Kit COVID19 distribuído no interior de SP não tem eficácia, diz especialista. Estado de Minas Nacional [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.