

**Tratamento farmacológico ambulatorial de pacientes com covid-19:  
Uma revisão integrativa da literature**

**Outpatient pharmacological treatment of patients with covid-19:  
An integrative review of the literature**

DOI:10.34119/bjhrv4n5-057

Recebimento dos originais: 05/08/2021

Aceitação para publicação: 08/09/2021

**Aline Petracco Petzold**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: a.petzold@edu.pucrs.br

**Antonella Brun de Carvalho**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: Antonella.Carvalho@edu.pucrs.br

**Carolina Knorst Kepler**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: Carolina.kepler@edu.pucrs.br

**Carolina Siciliani Aranchipe**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: carolina.aranchipe@edu.pucrs.br

**Cecília Gatti Wolff**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: cecilia.wolff@edu.pucrs.br

**Fernanda Nascimento Lubianca**

Acadêmico de Medicina

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga, 6681 – Partenon - Porto Alegre - Rio Grande do Sul  
E-mail: fernanda.lubianca@edu.pucrs.br

**André Luiz da Silva**

Doutorado em andamento - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre - Departamento de Saúde Coletiva  
Rua Sarmiento Leite, 245/411 Centro Histórico 90050170 - Porto Alegre - RS  
E-mail: andre.silva@pucls.br

**RESUMO**

A COVID-19, doença que se alastrou amplamente no mundo ao longo do ano de 2019 e de 2020, causando inúmeras mortes, tem sido alvo de diversas pesquisas. Todavia, ainda falta material conciso e relevante sobre o tratamento farmacológico dessa doença em cenário ambulatorial. Assim, essa revisão da literatura busca avaliar as evidências disponíveis sobre esse tópico. Para tal, foram realizadas duas buscas no PubMed a fim de elencar artigos que tratem sobre a intervenção farmacológica em pacientes ambulatoriais acometidos pela doença. A partir disso, foram analisados oito artigos, que tratavam de doze diferentes fármacos: hidroxiquina, cloroquina, azitromicina associada a hidroxiquina, remdesivir, anti-piréticos, analgésicos, lopinavir-ritonavir, AINEs, corticosteroides, iECA, BRAs e nitazoxanide. Sob tal perspectiva, foi concluído que ainda há uma escassez de evidências nesse tópico e que são necessários mais estudos clínicos randomizados para avaliar qual seria a melhor opção de tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial.

**Palavras-chave:** Sars-CoV-2, Tratamento ambulatorial, COVID-19, Farmacologia.

**ABSTRACT**

COVID-19, a disease that has spread widely in the world throughout 2019 and 2020, causing numerous deaths, has been the subject of several researches. However, concise and relevant material on the pharmacological treatment of this disease in outpatient settings is still lacking. Thus, this literature review seeks to assess the available evidence on this topic. To this end, we conducted two searches on PubMed in order to find articles that address pharmacological intervention in outpatients affected by the disease. From this, eight articles were analyzed, dealing with twelve different drugs: hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin associated with hydroxychloroquine, remdesivir, antipyretics, analgesics, lopinavir-ritonavir, NSAIDs, corticosteroids, iECA, ARBs, and nitazoxanide. From such a perspective, it was concluded that there is still a paucity of evidence on this topic and that more randomized clinical trials are needed to evaluate what would be the best pharmacological treatment option for patients with COVID-19 in an outpatient setting.

**Key-words:** Sars-CoV-2, Outpatient treatment, COVID-19, Pharmacology.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 surgiu em Wuhan, China em dezembro de 2019 e se espalhou globalmente, atingindo 114 países, 1,8 milhões de casos e 192 mil mortes até março de 2020 [1]. A pandemia possivelmente iniciou como uma pneumonia viral reportada em 27 pacientes pela Wuhan Municipal Health Commission (WMHC), sendo que a maioria desses pacientes possuía histórico de exposição a animais silvestres do mercado de Wuhan [2].

Desde o primeiro caso confirmado de infecção por corona-vírus, a sua propagação tomou proporções assustadoras: em cerca de dez meses após o primeiro óbito confirmado por COVID-19 foi registrado o marco de mais de um milhão de mortes ocasionadas pela doença. Em março, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia mundial e advertiu acerca do risco de que o total de mortes possa alcançar o número de dois milhões antes que uma vacina seja amplamente disponível à população [3]. Sendo assim, foram tomadas medidas de prevenção do alastramento do vírus, como o distanciamento social - por meio de quarentena e até lockdowns - e o uso de máscaras e álcool gel pela população mundial [4].

Dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 que necessitam de atendimento médico, uma parte significativa acaba sendo hospitalizada pela gravidade do seu quadro [5]. Dessa maneira, existem poucos estudos que foquem no tratamento farmacológico de pacientes que não tenham sido internados, de forma que faltam evidências ainda sobre o tratamento mais eficaz para pacientes no cenário ambulatorial. Por isso, nosso objetivo é analisar a literatura existente e tentar concluir sobre qual seria a melhor maneira de manejar os pacientes acometidos pela COVID-19 que não chegaram a um estado grave o suficiente para necessitarem de internação.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar a revisão integrativa da literatura, foram feitas duas buscas no PubMed, cada uma gerando dez resultados, sendo elas "(((("Outpatients"[Mesh])) OR "Ambulatory Care"[Mesh]) AND "COVID-19 drug treatment") e "(("Coronavirus Infections/drug therapy"[Mesh]) AND "Ambulatory Care"[Mesh])". Além dessas buscas, foram encontrados outros dois artigos a partir de referências de outros estudos que foram incluídos na revisão. Para fazer a seleção, foram usados alguns critérios de elegibilidade. Foram incluídos qualquer estudo que abordasse o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial. Foram excluídos estudos que tratavam do uso de fármacos para tratamento de pacientes internados/hospitalizados por COVID-19 ou

que tratavam de qualquer tipo de tratamento não farmacológico de pacientes ambulatoriais com COVID-19.

No total, a primeira seleção foi feita a partir de 22 artigos, dos quais seis eram duplicatas. Foram lidos os resumos dos manuscritos restantes e foi decidido se eles se encaixavam nos critérios de elegibilidade para a nossa pesquisa. A partir da primeira seleção, foram incluídos oito artigos, os quais foram lidos na sua íntegra. Para a extração dos achados relevantes de cada artigo, cada integrante do projeto realizou a sua análise individual de cada um dos trabalhos selecionados e, então, foi realizado um debate entre o grupo para elencar os principais achados.

### 3 RESULTADOS

No primeiro artigo analisado, Shehab N et al, na carta de pesquisa, quantificam as mudanças em prescrições ambulatoriais de hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ) e azitromicina (AZ) nos Estados Unidos da América. A fim de coletar esses dados, foi utilizada a plataforma IQVIA Total Patient Tracker (TPT). Foi observado, com os resultados da busca, que as prescrições de HCQ aumentaram em 86,2% entre os meses de fevereiro e março de 2020, as de CQ aumentaram em 158,6% nesse mesmo período e, por fim, as de HCQ em conjunto com AZ em 1044%. No entanto, é reportado que as evidências que comprovam a eficácia desses tratamentos para pacientes ambulatoriais são insuficientes, além de que, devido a relatórios de efeitos adversos, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA tem advertido contra o uso de HCQ ou CQ para COVID-19 fora de ambientes hospitalares ou de ensaios clínicos. [6]

O segundo artigo analisado trata de uma temática semelhante à de Shebab N et al, abordando o aumento das prescrições de HCQ e avaliando a utilização dessa droga no tratamento ambulatorial para COVID-19. Harrigan et al analisaram o número de prescrições de HCQ registrados pela University of Pennsylvania Health System e pela Yale New Haven Health System entre o período de janeiro de 2019 e abril de 2020. Foi investigada a quantidade dessas prescrições ambulatoriais nove semanas antes e quatro semanas depois do pronunciamento a favor do uso de HCQ pela conferência de imprensa presidencial dos EUA em março de 2020. Foi, então, observado o aumento de mais de 2000 prescrições entre os anos de 2019 e de 2020 e, mais significativamente, um aumento de 127% das prescrições nas quatro semanas posteriores ao anúncio presidencial quando comparado às nove semanas anteriores ao ocorrido. O autor reporta que estudos

preliminares concluíram que o uso de HCQ em combinação com agentes adjuvantes para COVID-19 severa não parece ser eficaz e pode ser até prejudicial. As evidências acerca da eficácia desse tratamento ambulatorial são bastante escassas e insatisfatórias. [7]

No artigo incluído de Harvey A. Rich, são analisados cinco estudos sobre a administração de HCQ associada à AZ e de remdesivir em pacientes ambulatoriais infectados por SARS-CoV-2. O uso de remdesivir é considerado por ser útil para outras doenças virais, o que pode sugerir utilidade para o tratamento de infecções por SARS-CoV-2; no entanto, não há estudos com evidências sobre o uso ambulatorial desse fármaco. Sobre a administração de HCQ + AZ, o autor conclui que esses medicamentos precisam ser amplamente disponibilizados para serem prescritos a pacientes sintomáticos ambulatoriais de alto risco quando não são contraindicados, visto a sua relativa segurança para uso de curto prazo. Nessa perspectiva, foram analisados principalmente dois ensaios clínicos controlados sobre o uso de HCQ + AZ, nos quais foi concluído que a mortalidade estimada é inferior a 20% ao uso desses fármacos, que essa associação medicamentosa tem um benefício 50 vezes maior quando comparada ao padrão de atendimento e que o efeito adverso de arritmias cardíacas atribuídas a essas medicações é baixo (0,047%). Entretanto, é constatado que tais desfechos foram obtidos por meio de estudos em que há falta de randomização no grupo controle e no grupo intervenção. Mesmo assim, o autor sugere que, apesar da carência de evidências obtidas por meio de ensaios clínicos randomizados, é insustentável não utilizar a associação de HCQ + AZ devido às altas taxas de mortalidade do SARS-CoV-2. [8]

Também foi incluído um comentário sobre o estudo de Harvey Risch, que evidencia o erro no cálculo da estimativa de mortalidade, invalidando a suposta efetividade da associação HCQ + AZ em reduzir a fatalidade de pacientes ambulatoriais com COVID-19. Harvey usou os dados de dois estudos de coorte já feitos envolvendo 1466 pacientes e estimou a mortalidade de 20%. A mortalidade de fato encontrada foi consideravelmente inferior, o que deveria sugerir a efetividade desses fármacos. No entanto, ambos artigos utilizados apresentam fatores indicativos de que a mortalidade estimada deveria ser menor. No primeiro estudo, menos de 45% dos indivíduos apresentavam comorbidades, a média de idade foi de 43 anos e alguns casos não foram confirmados por teste diagnóstico. No outro estudo, os pacientes não foram testados e eram tratados com zinco além dos fármacos em questão. Ademais, as pessoas, em sua maioria, não eram hospitalizadas, eram apenas convocadas a participar da pesquisa. Dessa forma, os estudos de coorte que Harvey usou como base não se comparam a pesquisas

típicas com pacientes internados, os quais são geralmente de maior idade e estão em pior estado de saúde. A estimativa de mortalidade que deveria ter sido usada seria próxima da média da população em geral (0,5 a 2%), a qual apresenta média de idade próxima à observada no estudo e apresenta menos comorbidades, e não de pacientes hospitalizados (20%). Além disso, estudos apontam que apenas 10% dos casos suspeitos não testados realmente sejam positivos, o que, se fosse levado em consideração, tornaria o número de fatalidades estimadas drasticamente menor e mais próxima da realidade. [9]

Ainda foi analisado um artigo que trata de uma sinopse clínica da COVID-19 para provedores de pacientes ambulatoriais. Primeiramente, Zach Sartor faz um aconselhamento a respeito das medidas a serem tomadas de acordo com a gravidade dos sintomas dos pacientes, haja vista que o grau de comprometimento dos indivíduos portadores da doença é muito variado. A maioria dos pacientes confirmados com COVID-19 não exige internação hospitalar. Assim, eles devem retornar para casa e manter uma terapia de suporte, por meio de descanso, reposição hídrica, uso de antipiréticos e analgésicos, a fim de aliviar os sinais clínicos. Posteriormente, o autor analisa os fármacos que têm desencadeado polêmicas discussões a respeito da possível eficácia deles no tratamento da COVID-19. Inúmeros estudos evidenciam a eficiência da CQ e HCQ *in vitro*. Além disso, dois estudos chineses mostraram a eficácia *in vivo*, e uma pesquisa francesa expôs a redução da carga viral de pacientes que receberam tais medicamentos, principalmente quando associados à AZ. Contudo, o autor enfatiza que, embora a CQ e HCQ possam ser opções terapêuticas no futuro, atualmente não há evidências satisfatórias o suficiente para recomendar a sua administração no cenário ambulatorial. O remdesivir também se mostrou eficiente *in vitro*, porém, a escassez de evidências científicas a respeito desse fármaco impede a sua recomendação no ambiente ambulatorial. O lopinavir-ritonavir exibiu resultados satisfatórios no controle da epidemia de SARS-CoV-1, todavia esse fármaco não obteve o mesmo desfecho nos ensaios clínicos de SARS-CoV-2. No que diz respeito aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os corticosteroides, os especialistas sugerem um possível agravamento da morbidade e mortalidade com o uso desses medicamentos, não sendo, portanto, indicado para o tratamento desses pacientes. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECAs) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) têm desencadeado inúmeras discussões. O corona-vírus entra nas células humanas por meio da enzima conversora de angiotensina II (ECA II). A presença da ECA II é aumentada em pacientes que fazem o uso dos fármacos iECAs e BRAs, o que possivelmente confere mais risco

para esses indivíduos. Entretanto, os especialistas recomendam a manutenção do uso desses medicamentos pelos pacientes com diabetes, hipertensão e doença hepática. Por fim, em face da escassez de evidências científicas que recomendem o uso dos fármacos expostos acima, o tratamento de suporte é o mais indicado para os pacientes tratados no âmbito ambulatorial. [10]

Além dos artigos supracitados, José Meneses Calderón et. al realizaram um estudo clínico prospectivo com a administração de nitazoxanide (NTZ) em três diferentes grupos: mulheres grávidas, pacientes hospitalizados recebendo atenção médica em um Serviço de Medicina Interna do Hospital Geral e pacientes ambulatoriais residentes de Toluca e da Cidade do México. Todos os participantes do estudo foram testados positivamente para COVID-19. Em relação ao primeiro grupo, composto por 17 mulheres grávidas e três puérperas, o tempo médio com sintomas de COVID-19 antes de ir ao hospital foi de 2.5 dias. Os sintomas mais comuns entre as pacientes grávidas foram febre (75%), dispneia (60%) e tosse (45%); em relação a administração de NTZ, 30% das mulheres desenvolveram diarreia, mas não foi suficiente para que o tratamento fosse parado; no total, ocorreram duas mortes, sendo que em ambos os casos a tomografia evidenciou lesão pulmonar severa. No caso do grupo dos pacientes hospitalizados, foi prescrito NTZ apenas para cinco pacientes (três homens e duas mulheres); dois deles estavam previamente em ventilação mecânica e, após seis dias de tratamento, conseguiram parar com o suporte ventilatório; 100% deles referiram dispneia, cefaleia, tosse e dor articular, apenas 80% referiram febre. Por fim, em relação ao grupo dos pacientes ambulatoriais, composto por 16 pessoas divididas igualmente entre os sexos, o sintoma mais frequente foi cefaleia (81.3%), seguido por dor articular e muscular (62.5%). Através desses achados, os autores do artigo concluíram que NTZ pode ser seguro, visto que o estudo clínico teve uma baixa mortalidade, e viável como tratamento contra COVID-19, mas é necessário haver estudos maiores com um grande número de testagem populacional. [11]

Foram incluídos, também, dois artigos que tratam de estudos, ainda em andamento, que destacam a importância de se avaliar e pesquisar acerca do tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 em cenário ambulatorial, já que esse assunto ainda não é bem elucidado na literatura. Rodriguez et. al tratam de um ensaio clínico randomizado, ainda em andamento, que objetiva verificar a eficácia e a segurança de corticosteróides no tratamento da pneumonia inicial causada pelo SARS-CoV-2 em pacientes que ainda não preenchem os critérios para hospitalização. No ensaio, são

comparados pacientes que recebem o tratamento padrão para pacientes ambulatoriais - uma associação entre paracetamol, HCQ e AZ - com pacientes que recebem essas mesmas drogas somadas a prednisona. O desfecho principal a ser observado é a taxa de internação após 30 dias do início do tratamento. Göpel et. al tratam de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, cujos resultados são esperados para dezembro de 2020, que visa identificar o efeito do tratamento ambulatorial com HCQ na fase inicial da COVID-19 nas taxas de hospitalização dos pacientes. O desfecho principal a ser analisado é a taxa de internação ou de óbito no sétimo dia após a inclusão no estudo e o recebimento do fármaco ou do placebo. [12]

#### 4 CONCLUSÃO

A partir dessa revisão da literatura, pode ser constatado que ainda não há um nível de evidência forte o suficiente para serem feitas recomendações acerca da melhor opção de tratamento farmacológico ambulatorial de pacientes com COVID-19. Entre os oito artigos selecionados, nenhum demonstrou resultados conclusivos sobre a eficácia e segurança dos diferentes fármacos analisados, sendo eles a hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina associada a hidroxicloroquina, remdesivir, anti-piréticos, analgésicos, lopinavir-ritonavir, AINEs, corticosteroides, iECA, BRAs e nitazoxanide.

Apesar disso, como observado anteriormente, as prescrições de alguns fármacos sem eficácia comprovada, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, têm aumentado de forma alarmante, o que indica um descaso da população em geral com a medicina baseada em evidências. Além desses fármacos, é observada a administração de ivermectina e de azitromicina por uma grande parcela da sociedade; no entanto, esses medicamentos não foram citados nos artigos encontrados a partir da busca feita nessa revisão da literatura, o que indica a falta não só de bases para o emprego deles mas também de estudos sobre fármacos que estão sendo amplamente usados, de modo errôneo, pela população – a qual aparentemente não considera o nível de evidência um fator determinante para conduzir esse uso.

Dessa maneira, é necessário que sejam conduzidos urgentemente estudos clínicos randomizados, envolvendo um número maior de indivíduos, que analisem o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19 no cenário ambulatorial. Nessa perspectiva, poderá ser desenvolvida uma base mais sólida de evidências acerca desse tópico e poderá ser oferecido um atendimento mais eficaz e seguro à população.

## REFERÊNCIAS

- [1] NAÇÕES UNIDAS BRASIL. Organização Mundial da Saúde classifica novo coronavírus como pandemia. Março, 2020. Disponível em <https://nacoesunidas.org/organizacao-mundial-da-saude-classifica-novo-coronavirus-como-pandemia>.
- [2] CHENG, Zhangkai J et al. Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*, v. 48, p.155–163. Fevereiro, 2020. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01401-y>. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
- [3] 1 milhão de mortos por covid-19: gráficos mostram onde o coronavírus se espalha e mata mais. BBC News, Brasil, 29 de setembro de 2020. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-54339632>. Acesso em 15 de novembro de 2020.
- [4] LIMA, Lion. Coronavírus: 5 estratégias de países que estão conseguindo conter o contágio. BBC News, Brasil, 18 de março de 2020. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51937888>. Acesso em 15 de novembro de 2020.
- [5] HAIDAR, Diego, PRADO, Amanda e PRADO, Anita. Número de pacientes internados com Covid-19 aumenta e Secretaria da Saúde adota novas medidas. G1, 18 de novembro de 2020. Disponível em <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2020/11/18/numero-de-pacientes-internados-com-covid-19-aumenta-e-secretaria-de-saude-adota-novas-medidas.ghtml>. Acesso em 20 de novembro de 2020.
- [6] Shehab, Nadine et al. “US Hydroxychloroquine, Chloroquine, and Azithromycin Outpatient Prescription Trends, October 2019 Through March 2020.” *JAMA internal medicine* vol. 180,10 (2020): 1384-1386. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2594
- [7] Harrigan, James J et al. “Association Between US Administration Endorsement of Hydroxychloroquine for COVID-19 and Outpatient Prescribing.” *Journal of general internal medicine* vol. 35,9 (2020): 2826-2828. doi:10.1007/s11606-020-05938-4
- [8] Risch, Harvey A. “Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk COVID-19 Patients That Should Be Ramped Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis.” *American journal of epidemiology* vol. 189,11 (2020): 1218-1226. doi:10.1093/aje/kwaa093
- [9] Fleury, Vincent. “Does Combining Severe and Mild Cases of COVID-19 Produce Low Fatality Rates After Treatment With Hydroxychloroquine and Azithromycin?”. *American Journal of Epidemiology*, vol. 189,11 (2020): 1227–1229. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa155>
- [10] Sartor, Zach, and Burritt Hess. “Increasing the Signal-to-Noise Ratio: COVID-19 Clinical Synopsis for Outpatient Providers.” *Journal of primary care & community health* vol. 11 (2020): 2150132720922957. doi:10.1177/2150132720922957

[11] Meneses Calderón, José et al. “Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios.” *Journal of infection in developing countries* vol. 14,9 982-986. 30 Sep. 2020, doi:10.3855/jidc.13274

[12] Saiz-Rodríguez, Miriam et al. “Outpatient treatment of COVID-19 with steroids in the phase of mild pneumonia without the need for admission as an opportunity to modify the course of the disease: A structured summary of a randomised controlled trial.” *Trials* vol. 21,1 632. 9 Jul. 2020, doi:10.1186/s13063-020-04575-w

[13] Göpel, Siri et al. “Test and treat COVID 65 plus - Hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of older patients with COVID19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.” *Trials* vol. 21,1 635. 10 Jul. 2020, doi:10.1186/s13063-020-04556-z