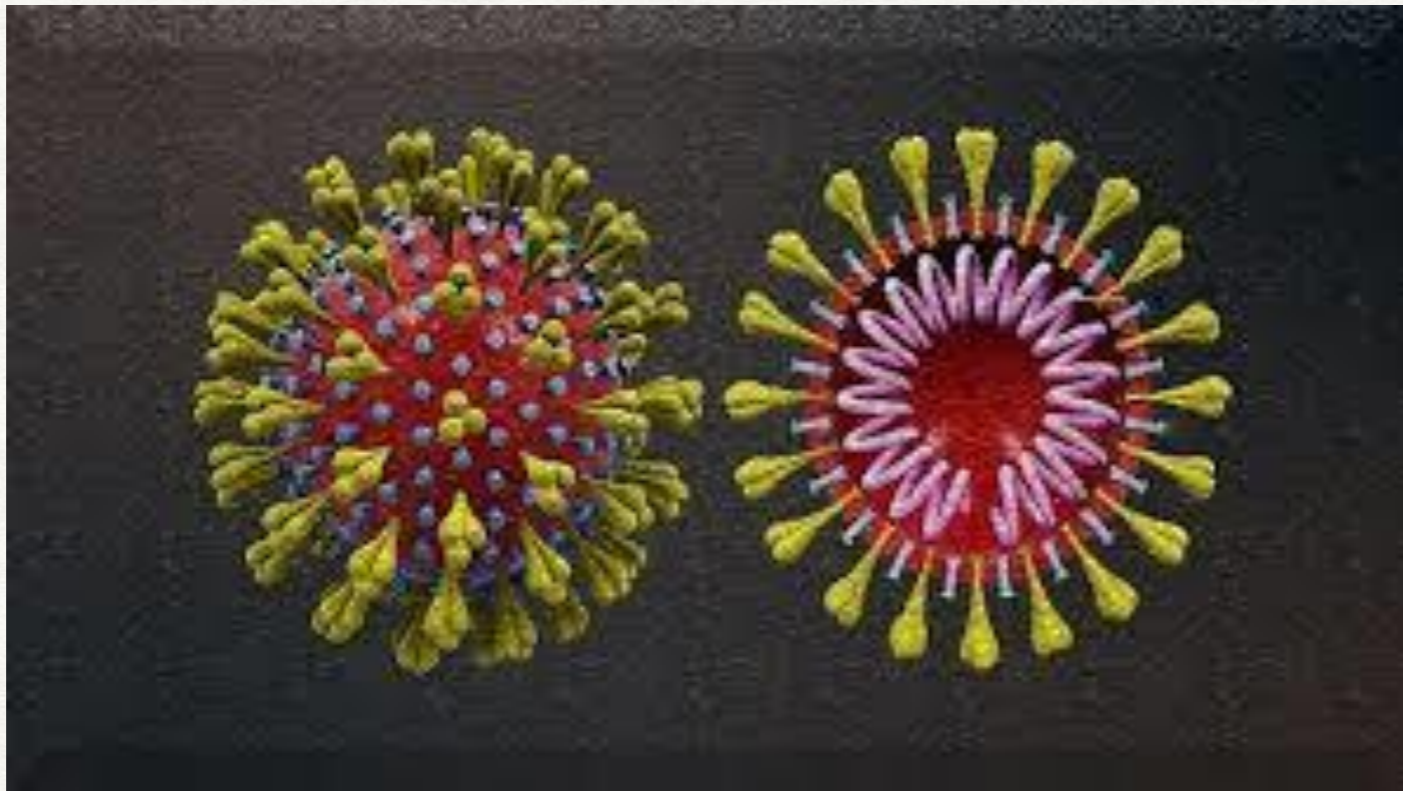


COVID-19 E EVIDÊNCIAS PARA TRATAMENTO : *ESTADO DA ARTE E NÃO ARTE*



ALVARO F. COSTA
INFECTOLOGISTA
CRT/DST AIDS /HC-FMUSP
SUNINVESTIGADOR DA UNIDADE DE PESQUISA E MEDICAMENTOS-CRT
CRM108.207

CONFLITOS DE INTERESSE

- Atividades de pesquisa clínica: Abbvie, BMS, GSK, Gilead, Janssen, MSD
- Palestrante: Gilead, MSD;
- Apoio para atividades de educação médica: Gilead, Janssen, MSD

MUITAS PERGUNTAS ALGUMAS RESPOSTAS(DEZ 2019-FEV 2021)



- Dúvidas na origem do reservatório;
- Mecanismos relacionados a transmissibilidade;
- Máscaras e lockdown;
- Opções para tratamento e evidência agregada (antivirais, imunomodulação, anticoagulação) ;
- 'Durabilidade' imunidade natural para SARS-COV2;
- Reinfecções;
- Vacinas : duração, efetividade, variantes, cobertura, grupos específicos não testados;
- Sequelas da doença pós-COVID-19;
- Resposta inflamatória sistêmica em crianças;

CENÁRIO GLOBAL

Casos

105.461.681

Recuperados

58.645.012

Mortes

2.300.891

Local

Casos ↓

Recuperados

Mortes



Estados Unidos

26.866.243

+129.592

-

459.776

+3.570



Índia

10.814.304

10.510.796

154.918



Brasil

9.447.165

+50.872

8.396.148

+29.951

230.034

+1.239



Reino Unido

3.911.573

+19.114

-

111.264

+1.014



Rússia

3.891.274

3.375.999

74.520

BRASIL

Novos casos ▼



Brasil ▼

Todo o período ▼

100.000

80.000

60.000

40.000

20.000

0

9 de fev. de 2021

Novos casos: 74.925

Méd. de 7 dias: 45.164

29 de mai.

28 de jul.

26 de set.

25 de nov.

24 de jan....

● Novos casos

— Média de 7 dias

Março/2020
D1

E agora José?



Evidências iniciais ausentes, respostas globais diferentes

- First outbreak (China)
- Surprise or unpreparedness (Italy)
- Unwillingness to prepare (UK, USA, Brazil)
- Partial preparedness (France)
- Preparedness (Germany)
- Herd immunity? (Sweden)
- Deferred beginning (South America)
- Splendid isolation (New Zealand, Australia)
- Unknown outcome (Africa)

Medidas não farmacológicas : enorme pressão global para outras intervenções

BUSCA POR TRATAMENTO.....

- Pandemia SARS-COV2: busca por tratamento;
- Discussão do estado da arte , vs estado da *não arte*;
- Múltiplas ferramentas , algumas drogas repropostas da era pré- SARS-COV2;
- Variações globais nas ferramentas utilizadas no começo e na atualidade;
- Vacina efetividade e imunidade coletiva : busca de antiviral continuará?;
- *Trials* são muitos! : heterogêneos, séries, muitos não controlados, maioria não incluindo idosos;
- Dez 2020: 3598 estudos, 1880 em recrutamento e 230 já em fase III;
- Brasil: associação combinada de estratégias, condutas individuais, contexto político, disparidades regionais na assistência

MEDICAMENTOS : OBJETIVOS/CARACTERÍSTICAS

- Ter ação preventiva (evolução de gravidade): antes da doença ou durante o curso inicial para grupos de maior vulnerabilidade;
- Tratamento da doença ativa (leve/moderada/grave)
- Preferencialmente aprovação uso emergencial;
- Toxicidade /custo;
- Fase da doença em que a droga vai ser utilizada(viremia);
- Disponibilidade para prescrição no local;
- Opção : participar de estudos como voluntário de novas intervenções;
- Condutas heterogêneas

AGENDA

- Tratamento e níveis de evidência;
- Antivirais (sistemas enzimáticos do SARS-CO2, entrada);
- Modulação da resposta inflamatória (atuação na ‘tempestade de citocinas’)
- Terapia imunológicas (monoclonais e plasma de doentes convalescentes)
- Outros;

Doença espectral : não internamos todos , manejo de moderados/graves

No hemodynamic compromise,
need for oxygen or chest x-ray
findings

Oxygen saturation $\geq 94\%$

Pneumonia with any of the
following:

Respiratory rate > 30

Severe respiratory distress

SpO2 $\leq 90\%$ on room air

Chest X-ray $>50\%$ of lung fields

Asymptomatic

Mild

Moderate

Severe

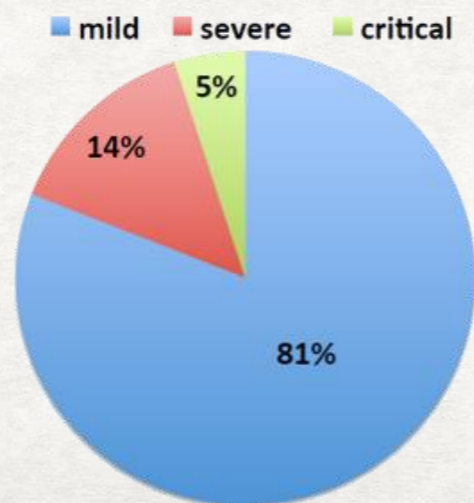
Critical

No symptoms

Hypoxia (saturation $<94\%$ but $>90\%$)

Chest X-ray with infiltrates involving
 $<50\%$ of the lung fields

ARDS
Multi-organ dysfunction
Shock



80%: leves/moderados sem pneumonia ou pneumonia leve

15%: formas graves (FR >30 , PaO₂/FiO₂ <300 , Sat $< 93\%$) ou $>50\%$ acometimento radiológico 24-48 hs)

5%: críticos (dependência de VM), choque, insuficiência de múltiplos órgãos.

GRAVIDADE : INTERVENÇÕES DIFERENTES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Mild or Moderate Covid-19

Rajesh T. Gandhi, M.D., John B. Lynch, M.D., M.P.H., and Carlos del Rio, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the authors' clinical recommendations.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

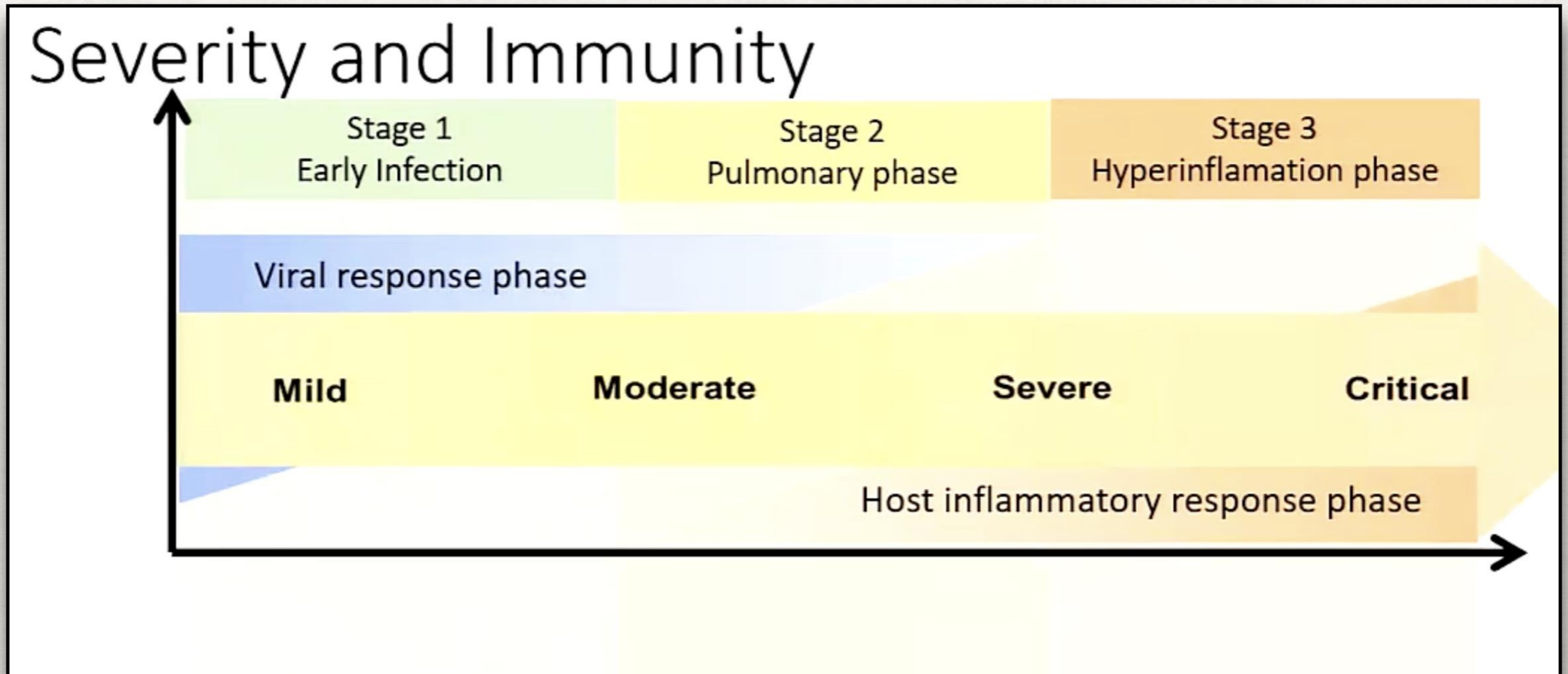
Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Severe Covid-19

David A. Berlin, M.D., Roy M. Gulick, M.D., M.P.H.,
and Fernando J. Martinez, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the authors' clinical recommendations.

Resposta imune/ fases da doença



Terapêuticas : direção na utilização em fases específicas
Vírus/ Resposta imune

Tratamento

- Supportive
- Anticoagulation
- Antivirals
 - Remdesivir
- Anti-CRS
 - Steroids
 - Tocilizumab
- Other immune therapy
 - Convalescent plasma

American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19

Adam Cuker,^{1*} Eric K. Tseng,^{2*} Robby Nieuwlaat,³⁻⁵ Pantep Angchaisuksiri,⁶ Clifton Blair,⁷ Kathryn Dane,⁸ Jennifer Davila,⁹ Maria T. DeSancho,¹⁰ David Diuguid,¹¹ Daniel O. Griffin,¹²⁻¹⁴ Susan R. Kahn,¹⁵ Frederikus A. Klok,¹⁶ Alfred Ian Lee,¹⁷ Ignacio Neumann,¹⁸ Ashok Pai,¹⁹ Menaka Pai,²⁰ Marc Righini,²¹ Kristen M. Sanfilippo,²² Deborah Siegal,^{23,24} Mike Skara,²⁵ Kamshad Touri,²⁶ Elie A. Akl,²⁷ Imad Bou Akl,²⁷ Mary Boulos,²⁸ Romina Brignardello-Petersen,⁵ Rana Charide,²⁹ Matthew Chan,²⁰ Karin Dearness,³⁰ Andrea J. Darzi,³⁻⁵ Philipp Kolb,²⁸ Luis E. Colunga-Lozano,³¹ Razan Mansour,³² Gian Paolo Morgano,³⁻⁵ Rami Z. Morsi,³³ Atefeh Noori,^{3-5,34} Thomas Piggott,⁵ Yuan Qiu,²⁸ Yetiani Roldan,⁵ Finn Schünemann,³⁵ Adrienne Stevens,³⁻⁵ Karla Solo,³⁻⁵ Matthew Ventresca,³⁻⁵ Wojtek Wiercioch,³⁻⁵ Reem A. Mustafa,^{3-5,36} and Holger J. Schünemann^{3-5,20,37}

TRATAMENTOS...

1. **Inhibitors of viral RNA synthesis**

RdRp Inhibitors

Remdesivir, favipiravir, sofosbuvir

Protease Inhibitors

Lopinavir/r

2. **Other antiviral agents**

Various

APN1, Camostat, Umifenovir
Hydroxy/chloroquine

3. **Antibodies**

Monoclonal antibodies

REGN-CoV-2, other mAbs

Convalescent plasma

4. **Immune modulators**

Corticosteroids

Dexamethasone, hydrocortisone

Interferons

IFN- α 2b, IFN- β

JAK inhibitors

Baricitinib, ruxolitinib

Cytokine blockers and anticomplement therapies

Anakinra, canakinumab, infliximab, mavrimumab, tocilizumab, Siltuximab, sarilumab, vilobelimumab

5.. **Various treatments** (with unknown or unproven mechanisms of action)

Acalabrutinib, ibrutinib, colchicine, famotidine, G-CSF, iloprost

2021 : PODE OZONIO?



WhatsApp
Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica
Filiada à WFOT - World Federation of Ozone Therapy



NOTA DE REPÚDIO À SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA

A Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM) vem manifestar **TOTAL REPÚDIO À PARTE DO CONTEÚDO** do documento intitulado "**ATUALIZAÇÕES E RECOMENDAÇÕES SOBRE A COVID-19 - Elaborado em 09/12/2020**", divulgado pela **Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)** e amplamente difundido nas redes sociais pela pessoa do seu Presidente médico, Dr. Clóvis Arns da Cunha.

No referido documento, o "ozônio por via retal" é citado como tratamento não recomendado em função da suposta inexistência de comprovação científica da eficácia deste e de outros tratamentos farmacológicos em uso atualmente no Brasil e no mundo em relação à COVID-19.

Anti-virais

- Coronavírus : SARSCOV-2 beta RNA fita simples , homologia 82% com o SARS-COV , porém algumas enzimas tem quase 96% semelhança;
- Targets: proteínas não estruturais (protease) e RNA-dependente polimerase(RdRp), helicase. Não usam transcriptase reversa.
Sequenciamento gênico : 18 proteínas como possíveis alvos terapêuticos;
- Medicamentos usados para SARS-COV podem ser também para COVID-19;
- Discussão inicial : Remdesevir (*Veklury*) (*inibidores da RdRp*);
- **PRECOCIDADE** na administração do anti-viral é o maior desafio;

REMDESIVIR (VELKURY)



- Análogo de nucleotídeo : incorpora nas cadeias nascentes de RNA , resultando em parada prematura;
- Aprovação pelo FDA 05/2020 uso emergencial , originalmente proposto para tratamento da febre do Ebola, estudos de segurança vem desse período;
- In vitro : ampla ação, mas com mutações já descritas na RdDp;
- Droga IM 10 mg/kg infusão, não disponível no Brasil;

ESTUDOS COM REMDESIVIR

- Programa de uso compassionado : (53/61) pacientes analisados, variando em gravidade de doença, sem randomização (Grein,2020)
- NCT04257656: Multicêntrico , Hubei, randomizado com 237 pacientes , 10 dias medicação vs placebo ,com gravidade (sat <94%), até 12 dias de sintomas: Média de 65a, múltiplas intervenções (corticóide e ARV) . Não houve associação com melhora de sintomas e mortalidade em 28 dias similar (14 vs 13 %)
- SIMPLE-1 (sem controle com placebo)
- ACTT (*Adaptative COVID treatment trial*) : RCT 1062 pacientes : Remdesevir superior a placebo para diminuição de tempo de internação em pacientes hospitalizados.
- WHO (Solidarity Trial Consortium) 11,266 randomizados para várias intervenções (2750 foram alocados para remdesevir, além de lopinavir/r, interferon. Nenhuma droga teve impacto em mortalidade

GUIDELINES : Variação nas recomendações

- Hospitalized, no supplemental oxygen requirement: Consider use of Remdesivir for patients at high risk of disease progression**
- Hospitalized, requires supplemental oxygen : Remdesivir + Dexamethasone**
- Hospitalized, requires mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation Dexamethasone + Remdesivir (benefit of Remdesivir unproven, but recommended by some authorities)**
Recommended dosing : Remdesivir Adult dosing (wt > 40 kg): 200 mg IV loading dose on day 1, then 100 mg IV daily maintenance dose Infuse each dose over 30-120 min 5 day course if not on ventilation/ECMO.
- If no clinical improvement at 5 days, extend to 10 days 10 day course for patients on mechanical ventilation/ECMO**

Em andamento: remdesivir inalatório, nas fases iniciais em pacientes assintomáticos

FAVIPIRAVIR

- Outro inibidor da RdDp aprovado no Japão para influenza, nunca disponibilizado para mercado;
- Fosforilado F-FVP e age substrato para RdDP, também de amplo espectro; oral , média de 14 dias/tto
- *Estudos in vitro*, aprovação, India ,China, Rússia e Tailândia;
- Interações medicamentosas, eventos adversos não limitantes na prescrição, mas não disponível no Brasil; 27 estudos em andamento no mundo : potencial uso no futuro
- Maior parte das recomendações para quadro leve/moderado

Author [reference]	Study type	Comparative studies				
		Variables	Favipiravir	vs.	Lopinavir/ritonavir ^a	p Value
Cai et al. (2020)	Interventional, open label, non-randomized clinical study	Viral clearance rate	4 days		11 days	<0.001
		Chest computed tomography	91.4%		62.2 %	0.004
		Adverse events	11.4%		55.6%	<0.001
Chen et al. (2020)	Interventional, open label, randomized, and multicenter clinical trial	Variables	Favipiravir	vs.	Umifenovir	p Value
		Clinical recovery rate at day 7	71.4%		55.8%	0.0199
		Latency for fever and cough relief	Significantly shorter		Higher	<0.0001
		Dyspnea after medication	3.5%		11.7%	0.0174

Outros antivirais : sofosbuvir, galidesivir

EXPEDITED ORIGINAL ARTICLE

Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study

以快利佳/諾億亞治療嚴重急性呼吸系統綜合症：多個中心的回顧性對照組別研究

ARV : SARS E MERS
PRIMEIROS ESTUDOS

RESPIRATORY INFECTION

Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings

C M Chu, V C C Cheng, I F N Hung, M M L Wong, K H Chan, K S Chan, R Y T Kao, L L M Poon, C L P Wong, Y Guan, J S M Peiris, K Y Yuen, on behalf of the HKU/UCH SARS Study Group*

Thorax 2004;**59**:252–256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658

Review > *Presse Med.* 2006 Jan;**35**(1 Pt 2):105–7. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74531-6.

[Antiretroviral Drugs in Severe Acute Respiratory Syndrome]

[Article in French]

Yazdan Yazdanpanah ¹, Benoît Guéry

Affiliations + expand

PMID: 16462674 PMCID: PMC7135377 DOI: 10.1016/s0755-4982(06)74531-6

OUTROS ANTIVIRAIS

- Protease do SARS-COV2 : Lopinavir/r, Darunavir/r
- Experiências em *trials* (2003 SARS, MERS) : poucos pacientes, múltiplas intervenções associadas no começo da pandemia, sem evidências
- 2021: Fev/março : início do uso (LPV/r + ribavirina/IFN-alfa)
- Farmacocinética diferente : 2 a 3 X concentração , porém concentração talvez muito mais alta para inibição da replicação do SARS-COV2
- Lotus (CHI), randomizado, controlado aberto, em pacientes com sat <94%: sem melhora marcadores clínicos e CV e mesma mortalidade 28 dias;
- Recovery trial : estudos com Lopinavir/r sem evidências;
- Não há recomendação para uso mais de IP no manejo da COVID-19
- Darunavir /r : sem ação *in vitro* para SARS-COV2
- Tenofovir : semelhança com molécula do Remdesivir

Cao, B. et al., 2020. Chinese Clinical Trial Register number, ChiCTR2000029308.	Randomised, controlled, open- label trial	Hospitalised adult SARS- CoV-2 infected patients, and 94% SaO ₂ (ambient air) or a PaO ₂ /Fio ₂ ratio < 300 mm Hg	199 patients January 18, 2020–February 3, 2020.	Patients randomly assigned (1:1) to receive either lopinavir-ritonavir (400 mg and 100 mg, respectively) b.id. for 14 days plus SOC or SOC alone.	Similar mortality rate observed in lopinavir – ritonavir group and SOC group (19.2% vs. 25.0%; difference, –5.8 percentage points; [95% CI, –17.3 to 5.7]). No benefit observed in Lopinavir–Ritonavir group vs SOC group.
---	---	--	--	---	--

DEXAMETASONA

- Começo da pandemia : corticóide foi muito questionado no começo da pandemia , estudos SARS/MERS, mas ,muito utilizado
- Oxford (jun/2020) : administração com impacto em mortalidade
- Recovery : 2104 pacientes (6 mg EV/oral dexametasona 10 dias vs 4321 tratamento padrão. Diminuição substancial óbito em VM (1/3) ($p=0,0003$) e 1/5 de redução em pacientes dependentes de O2 (endpoint 28 dias) . Sem benefício para pacientes moderado e os que não necessitaram de suporte ventilatório
- WHO (02/2020) : recomendação de dexametasona 6 mg por 10 dias em pacientes com COVID grave, sem indicação para quadros leves/moderados

DEXAMETASONA: RECOVERY TRIAL

The RECOVERY trial an open-label, randomized controlled trial comparing dexamethasone to usual care found lower 28-day mortality in dexamethasone-treated patients compared to usual care (22.9% vs 25.7%) (age adjusted rate ratio [RR] 0.83; 95% confidence interval [CI] 0.75 to 0.93). Dexamethasone reduced deaths in patients receiving invasive mechanical ventilation (29.3% vs. 41.4%) and in patients receiving oxygen without invasive mechanical ventilation (23.3% vs. 26.2%) but did not reduce mortality in patients not receiving respiratory support at randomization (17.8% vs. 14.0%, RR 1.19 [95% CI 0.91 to 1.55]).

A prospective meta-analysis (JAMA 2020; doi: 10.1001/jama.2020.17023) of seven recent randomized controlled trials of steroids (3 dexamethasone, 3 hydrocortisone, 1 methyprednisolone) for critically ill COVID-19 patients found improved 28-day survival (odds ratio 0.66 [95%CI, 0.53-0.82]) in those treated with systemic corticosteroids. Survival benefit was driven largely by the dexamethasone.

Ivermectina

- Ação anti-viral *invitro* de amplo espectro
- HIV, dengue, influenza, Zika vírus
- Ação anti-vitro anti-SARSCOV-2(99,8% do CV após 48hs em estudos *in vitro*) além da ação anti-inflamatória
- Uso não-oficial por todo mundo
- Ausência de estudos controlados e randomizados
- Brasil : prescrição generalizada, sem dados oficiais

- Ivermectin

- Efficacy unproven: not recommended outside of a clinical trial.
- Limited data, mostly unpublished and not peer-reviewed.

Nitazoxanida: outra promessa ,sem evidências, com uso em nosso país

Hidroxicloroquina

- Anti-inflamatório : doenças auto-imunes e anti-malárico;
- História da HCQ na pandemia: aviso de como a medicina pode tomar um curso não baseado em evidências;
- França, in vitro: estudos não controlados, abriram a perspectiva de uso
- Milhões de pessoas receberam HCQ , alguns países compraram, desabastecimento para tratar outras doenças
- Inicialmente isolada, depois estudos combinada com azitromicina;
- RECOVERY TRIAL (jun/2020): sem benefício pacientes internados (mortalidade em 28 dias 27,5% HCQ vs sem HCQ 23,5%);
- Estudos com profilaxia : sem bons resultados;
- Sem evidência para recomendação de uso na quase totalidade de estudos (e são muitos...)

Hidroxicloroquina

No clinical benefit from Hydroxychloroquine (HCQ)

- In an observational study from New York City ([Geleris 2020](#)) of 1376 hospitalized patients, 811 received HCQ (60% received also azithromycin, A). After adjusting for several confounders, there was no significant association between HCQ use and intubation or death.
- Another retrospective cohort of 1438 patients from 25 hospitals in the New York metropolitan region ([Rosenberg 2020](#)), there were no significant differences in mortality for patients receiving HCQ + Azithromycin (A), HCQ alone, or A alone. Cardiac arrest was significantly more likely seen with HCQ + A (adjusted OR 2.13).
- A randomized, Phase IIb trial in Brazil on severe COVID-19 patients was terminated early ([Borba 2020](#)). By day 13 of enrolment, 6/40 patients (15%) in the low-dose CQ group had died, compared with 16/41 (39%) in the high-dose group. Viral RNA was detected in 78% and 76%, respectively.
- In a study of 251 patients receiving HCQ plus A, extreme new QTc prolongation to > 500 ms, a risk marker for torsades, occurred in 23% ([Chorin 2020](#)).
- In 150 patients with mainly persistent mild to moderate COVID-19, conversion to negative PCR by day 28 was similar between HCQ and SOC ([Tang 2020](#)). Adverse events were recorded more frequently with HCQ (30% vs 9%, mainly diarrhea).
- Symptomatic, non-hospitalized adults with lab-confirmed or probable COVID-19 and high-risk exposure were randomized within 4 days of symptom onset to HCQ or placebo. Among 423 patients, change in symptom severity over 14 days did not differ. At 14 days, 24% receiving HCQ had ongoing symptoms compared with 30% receiving placebo (p = 0.21). Adverse events occurred in 43% versus 22% ([Skipper 2020](#)).
- HCQ does not work as a prophylaxis. In 821 asymptomatic participants randomized to receive HCQ or placebo within 4 days of exposure, incidence of confirmed SARS-CoV-2 was 12% with CQ and 14% with placebo. Side effects were more common (40% vs. 17%) ([Boulware 2020](#)).
- No, HCQ does not work as prophylaxis, even in HCW. This double-blind, placebo-controlled RCT included 132 health care workers and was terminated early. There was no significant difference in PCR-confirmed SARS-CoV-2 incidence between HCQ and placebo ([Abella 2020](#)).

AZITROMICINA

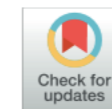
- Macrolídeo , muitos estudos com hidroxicloroquina ou uso isolado;
- Boa penetração pulmonar/perfil de segurança/ação anti-viral;
- Preocupação : cardiotoxicidade (QT) com HCQ(mais relacionada)
- Ação inflamatória/imunomodulação? da droga : SARS-COV2
- COALITION II , randomização : sem evidência para recomendação
- Resistência bacteriana? - Associação com betalactâmico no começo da pandemia;

Tocilizumab(Anti-IL6)

- IL-6, dosadas em alguns pacientes (tempestade de citocinas);
- 13 estudos clínicos publicados, e 15 *pre-print* avaliando 1396/4380 pacientes;
- Problemas: somente 8 são multicêntricos, 13 estudos mais de 100, mas o número de pessoas usando Anti-IL6 pequeno
- 23/28 publicações : sem grupo comparativo
- Maior parte: risco de bias, não randomizados;

REVIEW

Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review



A. Cortegiani^{a,*}, M. Ippolito^a, M. Greco^{b,c}, V. Granone^{b,c}, A. Protti^{b,c}, C. Gregoretti^{a,d},
A. Giarratano^a, S. Einav^e, M. Cecconi^{b,c}

Tocilizumab(Anti-IL6)

Moderate and beyond Tocilizumab

- Reserved for CRS and
 - Worsening despite steroids
 - Severe and critical disease
- Data still evolving as to utility
- Increases the risk of secondary infection
- Dose
 - 4 to 8 mg/kg iv. Not over 800mg (maximum).
 - Can repeat in 12 hours once only

Outros bloqueadores da cascata inflamatória:

Anakinra inibição IL-1 α and IL-1 β ativação macrofágica

Baricitinib :inibição da JAK (enzima envolvida na transdução da sinalização citocinas)

Monoclonais

- Monoclonais: câncer e doenças auto-imunes
- *Broadening neutralizing*, dirigidos contra o sítio do receptor de ligação (SARS-COV2)
- Candidatos promissores para a profilaxia e tratamento
- Passar por todas fases/segurança e tolerabilidade/produção complexa em larga escala(mAbs)
- Média vida prolongada (3 semanas : infusão única)
- Combinação de mAbs

Monoclonais

- REGN-COV2
- RBD, extensivamente atuando no sítio de ligação ACE2
- Combinação (REGN-COV2 : REGN10933/REGN10987)
- Estudos iniciais : diminuição na carga viral nas secreções respiratórias

Monoclonais

- Bamlanivimab: monoclonal ação na proteína spike (S) do SARS-COV2
- Estudo fase III (425) pacientes formas leves e moderadas : benefício (dose única 3 diferentes dosagens tiveram menos hospitalizações (1,66 vs 6,3%), menos sintomas e com maior impacto na população de alto risco
- Carga viral menor que o braço placebo somente nos que receberam uma dose maior

MONOCLONAIS FDA

- 09/11 : aprovação uso emergencial do monoclonal em investigação bamlanivimab leves e moderadas e também para pacientes com risco de progressão para formas graves
- 21/11 : casirivimab (REGN10933) e imdevimab (REG10987), administrados juntos para tratamento de formas leves/moderadas em pacientes > 12 a em pacientes com ALTO RISCO de progressão para formas graves (>65a). Não usar em internado

PLASMA CONVALESCENTE

- Plasma : obtido de pacientes recuperados, que desenvolveram resposta humoral (anticorpos críticos para diminuição na viremia) 3:1 na elaboração
- Outros componentes (anticorpos não-neutralizantes, fatores anti-trombóticos, imunoglobulinas, citocinas anti-inflamatórias que podem ter efeito imunomodulador)
- Já utilizados na SARS-COV e MERS , 2020 FDA aprovou CPT para uso emergencial e em caráter de investigação
- Estudos iniciais (diminuição na CV SARS-COV2)
- RCT : 103 pacientes(52 CP vs não CP/cuidado padrão)
- Combinação com remdesivir??? Custo, obtenção de pacientes para fabricação.

HCFMUSP - março 2020: modelo de prescrição para pacientes SRGA internados



5. PRESCRIÇÃO:

a. Prescrição no momento da admissão deve contemplar:

- i. Ceftriaxona 2g/dia por 5 dias
- ii. Azitromicina 500mg Vo 1 x dia por 5 dias*
- iii. Oseltamivir 75mg 12/12 horas por 5 dias**
- iv. Enoxaparina dose profilática (máximo 80mg/dia)

*avaliar contraindicações relativas: cardiopatia/QT alargado.

Hidroxicloroquina

- i. O uso de Hidroxicloroquina está sugerido em nota informativa do Ministério da Saúde, porém baseado em evidência preliminar de benefício em casos moderados. Desta forma, será avaliado o uso caso a caso;

TAKE HOMES MESSAGES

- Muitas intervenções desde o começo da pandemia;
- Qualidade da assistência/estratégias terapia intensiva ?? O que importa mais ? Fase da doença /droga utilizada;
- Perigo: estudos *in vitro* com potencial ação: início de era de prescrições ASSOCIADAS :1+2+3 ou mais drogas;
- Evidência : dexametasona 6 mg 10 dias(hipoxemia/VM) (*Recovery*)
- Com estudos maiores: algumas drogas podem ter mais espaço: Favipiravir e outras intervenções como monoclonais
- Outras intervenções : individualizadas, quadros refratários (Brasil, IL-6, plasma convalescente)
- Futuro: busca por antivirais pode perder fôlego com vacinas seguras;