



Opinião de médicos brasileiros sobre o tratamento da COVID-19

Opinion of Brazilian physicians on the treatment of COVID-19

Opinión de médicos brasileños sobre el tratamiento de la COVID-19

Danilo Rafael da Silva Fontinele 

Universidade Estadual do Piauí - UESPI - Teresina (PI) - Brasil

Tatyanne da Silva Rodrigues 

Universidade Estadual do Piauí - UESPI - Teresina (PI) - Brasil

Vinicius Fernando Calsavara 

A.C. Camargo Câncer Center - São Paulo (SP) - Brasil

Sabas Carlos Vieira 

Oncocenter - Teresina (PI) - Brasil

RESUMO

Objetivo: Investigar a opinião de médicos brasileiros sobre o tratamento precoce da COVID-19 com hidroxiquina/cloroquina e azitromicina em pacientes com suspeita clínica e sobre o tratamento com corticoterapia na fase inflamatória da doença. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa de opinião, com amostragem por conveniência, com médicos atuantes no Brasil. A coleta dos dados ocorreu no período de 26 de maio a 8 de junho de 2020 (13 dias), por meio de um formulário *Google*, disponibilizado publicamente nas redes sociais e aplicativos de comunicação. Realizou-se uma análise descritiva dos dados, teste de independência, teste T *Student* e modelo de regressão logística com análise multivariada. **Resultados:** A pesquisa contou com 1.020 médicos participantes, com média de 21,9 anos de formado. 72,4% dos participantes apresentaram-se a favor do tratamento precoce com hidroxiquina/cloroquina e azitromicina e 89,7% dos médicos apresentaram-se favoráveis ao uso da corticoterapia para o tratamento da fase inflamatória da COVID-19. Constatou-se também que participantes com maior idade, com residência médica, atuantes nas regiões Nordeste e Norte possuíam mais chances de serem favoráveis aos tratamentos. Por outro lado, profissionais especialistas em medicina intensiva, infectologia e pneumologia, além de atuantes nas unidades de terapia intensiva, mostraram-se mais desfavoráveis. **Conclusão:** A maioria dos médicos investigados nesta pesquisa de opinião mostrou-se a favor do tratamento precoce apresentado e do uso da corticoterapia no tratamento da COVID-19. Já os especialistas em medicina intensiva, infectologia e pneumologia e profissionais atuantes nas Unidades de Terapia Intensiva mostraram-se mais desfavoráveis.

Descritores: Infecções por Coronavírus; Tratamento Farmacológico; Hidroxiquina; Corticosteroides.

ABSTRACT

Objective: To investigate the opinion of Brazilian physicians on the early treatment of COVID-19 with hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin in patients with clinical suspicion and on the treatment with corticosteroid therapy in the inflammatory stage of the disease. **Methods:** This is an opinion survey conducted with a convenient sample of physicians working in Brazil. Data were collected from May 26 to June 8, 2020 (13 days) through Google forms made publicly available on social media and chat applications. Data underwent descriptive analysis, independence test, Student t-test, and a logistic regression model using multivariate analysis. **Results:** The survey included 1020 physicians with a mean of 21.9 years since graduation. 72.4% of the participants were in favor of early treatment with hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin and 89.7% of the physicians were in favor of using corticosteroid therapy to treat the inflammatory stage of COVID-19. We also observed that older participants, those who completed medical residency, and those working in the Northeast and North regions were more likely to be in favor of the treatments. On the other hand, professionals specialized in intensive care medicine, infectious diseases and pneumology and working in intensive care units were more opposed. **Conclusion:** Most physicians in this opinion survey were in favor of the early treatment presented and the use of corticosteroid therapy in the treatment of COVID-19. But specialists in intensive care medicine, infectious diseases and pulmonology, and professionals working in Intensive Care Units were more opposed to them.

Descriptors: Coronavirus Infections; Drug Therapy; Hydroxychloroquine; Adrenal Cortex Hormones.



Este artigo está publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho seja corretamente citado.

Recebido em: 15/04/2021

Aceito em: 30/06/2021

RESUMEN

Objetivo: Investigar la opinión de médicos brasileños sobre el tratamiento precoz de la COVID-19 con la hidroxiclороquina/cloroquina y la azitromicina en pacientes con sospecha clínica y bajo el tratamiento de corticoterapia en la fase inflamatoria de la enfermedad. **Métodos:** Se trata de una investigación de opinión con la muestra de conveniencia realizada con médicos de Brasil. La recogida de datos se dio en el periodo entre 26 de mayo y 8 de junio de 2020 (13 días) a través de un formulario Google que ha estado disponible públicamente en las redes sociales y los aplicativos de comunicación. Se realizó un análisis descriptivo de los datos, la prueba de independencia, la prueba T Student y el modelo de regresión logística con el análisis multivariado. **Resultados:** La investigación tuvo 1.020 médicos participantes, con la media de 21,9 años de término del grado. El 72,4% de los participantes se presentaron a favor del tratamiento precoz con la hidroxiclороquina/cloroquina y la azitromicina y el 89,7% de los médicos se presentaron favorables a la utilización de la corticoterapia para el tratamiento de la fase inflamatoria de la COVID-19. Se constató también que los participantes de más edad, con el curso de residencia médica y que eran de las regiones Noreste y Norte del país eran más favorables a los tratamientos. Los profesionales especialistas de la medicina intensiva, la infectología y la neumología, además de actuar en las unidades de cuidados intensivos parecieron más desfavorables. **Conclusión:** La mayoría de los médicos investigados de esa investigación de opinión se mostró favorable al tratamiento precoz presentado y a la utilización de la corticoterapia para el tratamiento de la COVID-19. Los especialistas de la medicina intensiva, la infectología y la neumología y los profesionales de las Unidades de Cuidados Intensivos se presentaron más desfavorables a los tratamientos.

Descriptor: Infecciones por Coronavirus; Quimioterapia; Hidroxiclороquina; Corticosteroides.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 emergiu como uma grave crise no setor da saúde. No mundo, até o dia 24 de outubro de 2020, os números já chegavam a 42.055.863 casos confirmados e 1.141.567 óbitos⁽¹⁾. No Brasil até o dia 23 de outubro de 2020, havia 5.353.656 casos confirmados, 156.471 óbitos, com uma taxa de letalidade de 2,9%, 4.797.872 casos recuperados e 399.313 casos em acompanhamento⁽²⁾.

A COVID-19 evolui em fases clínicas bem definidas: fase I (infecciosa); fase II (inflamação pulmonar); e fase III (inflamação sistêmica). A fase I é a fase da infecção precoce e leve, é o estágio inicial que ocorre no momento da inoculação e estabelecimento da doença. Na fase II a doença é considerada moderada e o comprometimento pulmonar subdivide esta fase em IIA - sem hipóxia e IIB - com hipóxia (PaO₂/FiO₂ <300 mmHg). Já na fase III ou estágio grave, ocorre uma hiperinflamação sistêmica. Uma minoria de pacientes passará pela transição direta para a fase III da doença, que se manifesta como uma síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar⁽³⁾.

Várias opções terapêuticas com cloroquina, hidroxiclороquina, arbidol, remdesivir, favipiravir, tocilizumab, imunoglobulina, corticoides, ozonioterapia, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, IFN-alfa, teicoplanina, ribavirina, entre outros, estão sendo submetidas a estudos clínicos para testar sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19 em vários países do mundo, tanto na fase precoce quanto na fase avançada, apresentando, assim, alguns resultados promissores alcançados até o momento. Os principais resultados, portanto, apresentaram-se quanto ao tratamento precoce com hidroxiclороquina e o uso de corticoterapia, todavia, o tratamento da COVID-19 ainda possui inúmeras incertezas⁽⁴⁻⁶⁾.

Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM)⁽⁷⁾, existem na literatura médica dezenas de trabalhos científicos mostrando benefício com o tratamento precoce com as drogas citadas acima. Outros apontam que elas não possuem qualquer efeito benéfico contra a COVID-19. Em outras palavras, a ciência ainda não concluiu de maneira definitiva se existe algum benefício ou não com o uso desses fármacos. O CFM abordou o tratamento precoce para a COVID-19 no Parecer nº 4/2020. No documento o CFM delibera que é decisão do médico assistente realizar o tratamento que julgar adequado, desde que com a concordância do paciente, elucidando que não existe benefício comprovado no tratamento farmacológico dessa doença e obtendo o consentimento livre e esclarecido. Nesse contexto, de ausência de uma terapia eficiente e a autonomia médica para realizar o tratamento que julgar adequado, quis-se investigar a opinião dos médicos brasileiros sobre o tratamento precoce da COVID-19 com hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina em pacientes com suspeita clínica e sobre o tratamento com corticoterapia na fase inflamatória da doença.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de opinião, com amostragem por conveniência realizada em 2020 com médicos atuantes no Brasil. A coleta de dados ocorreu por meio da ferramenta *online* denominada Formulários Google, no período de 26 de maio a 8 de junho de 2020 (duração de 13 dias), com 1.023 participantes que responderam ao formulário.

Disponibilizou-se o link do formulário publicamente através das mídias sociais (*Facebook*) dos pesquisadores. Não houve convite à participação do estudo para nenhum participante, porém, mesmo assim, todos declararam sua opinião de maneira espontânea e com total anonimato. Excluíram-se do estudo os formulários com respostas inapropriadas para a temática da pesquisa, resultando, assim, em uma amostra final de 1.020 médicos, o que representa aproximadamente 0,21% dos 473.875 médicos no Brasil (dado obtido até fevereiro de 2020⁽⁸⁾).

O formulário da pesquisa apresentou-se pelos seguintes pontos: 1) idade, anos de formado, 2) se fez residência médica, 3) se sim para questão anterior, qual residência médica, 4) região de atuação no Brasil, 5) qual a área de atuação médica durante a pandemia, 6) se atendia na sua rotina paciente com síndrome gripal e 7) se atendeu paciente com COVID-19. Para as questões eram possíveis respostas abertas (idade, ano de formação e estado do Brasil de atuação), múltiplas (qual residência médica fez e a área de atuação médica durante a pandemia) e todas as demais que se apresentaram como questões dicotômicas.

Inicialmente apresentou-se uma análise descritiva dos dados com as variáveis qualitativas, a distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%), além das principais medidas-resumo, como as medidas de posição e de dispersão para as variáveis quantitativas. A fim de avaliar uma possível associação entre duas variáveis qualitativas, aplicou-se o teste de independência (teste de qui-quadrado ou o teste exato de *Fisher*) aos dados. Já a comparação entre a idade média em relação a uma variável de grupo avaliou-se por meio do teste T de *Student*.

Com o objetivo de investigar os efeitos das opiniões dos médicos na conduta de tratamento (a favor do tratamento precoce e a favor da corticoterapia - sentenças do estudo), um modelo de regressão logística foi ajustado aos dados, em que a medida de associação de interesse é dada pela razão de chances (RC, *Odds ratio* – OR em inglês). Para a construção do modelo múltiplo selecionaram-se as variáveis independentes significativas no modelo de regressão logística simples. Obteve-se o modelo final a partir da técnica de seleção de variáveis *stepwise (backward)*, com a utilização do *software* livre R versão 3.5 para todas as análises, aplicando-se, assim, o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A pesquisa contou com 1.020 médicos participantes, com média de idade de 46,8 anos (desvio padrão de 11,8) e 21,9 anos de formado (desvio padrão 12,5). A maioria fez residência médica 819 (80,3%), entre elas: residência clínica 282 (27,6%), residência cirúrgica 176 (17,3%), ginecologia e obstetrícia 147 (14,4%), pediatria 112 (11,0%), medicina intensiva, infectologia, pneumologia 75 (7,4%) e outras. A percentagem dos participantes por região brasileira de atuação apresentou-se como: Nordeste 456 (44,7%), Sudeste 262 (26,7%), Sul 128 (12,5%), Centro-oeste 85 (8,3%) e Norte 71(7,0%). A maioria atendeu 644 (63,1 %) pacientes com síndrome gripal em sua rotina, além de já ter atendido ou estava atendendo pacientes com suspeita/notificado ou confirmado para COVID-19 (699 [68,5%]). Quanto à área de atuação dos profissionais durante a pandemia da COVID-19: ambulatórios/consultórios 601(58,9%), pronto socorro/urgência e emergência 337(33,0%), telemedicina 207(20,3%), enfermarias hospitalares 191(18,7%), cirurgias 166(16,3%), unidade de terapia intensiva/semi-intensiva138(13,5%), nenhuma 98(9,6%).

Ao perguntar a opinião dos médicos em relação ao tratamento precoce com hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina, 738 (72,4%) apresentaram-se a favor. Já quanto ao uso da corticoterapia para o tratamento na fase inflamatória da COVID-19, 915 (89,7%) mostraram-se favoráveis ao uso da corticoterapia para o tratamento da fase inflamatória da COVID-19.

A seguir são apresentados os resultados do cruzamento das variáveis independentes com relação ao tratamento precoce (Tabela I) apenas com as variáveis referentes a alguma associação entre si. Assim, observou-se uma associação entre as variáveis: região de atuação; ter feito ou não residência médica; residência em cirurgia, medicina intensiva, infectologia e pneumologia, ginecologia e obstetrícia; área de atuação na unidade de terapia intensiva (UTI)/semi-intensivas (Semi UTI) e nenhuma área de atuação; e idade. Para cada variável independente, a medida de associação (OR) apresentou-se por meio do modelo de regressão logística simples. A exemplo, profissionais com experiência em residência médica e/ou sem nenhuma área de atuação durante a pandemia tinham 2 – 3 vezes mais chance de serem mais favoráveis ao tratamento precoce.

Na Tabela II são apresentados os resultados do cruzamento das variáveis independentes com relação ao uso da corticoterapia (apenas as variáveis que apresentaram alguma associação com a variável da sentença). Observou-se uma associação entre as variáveis: região de atuação; fez residência médica; residência médica em medicina intensiva - infectologia e pneumologia, ginecologia e obstetrícia -; atuação em ambulatórios/consultórios, unidade de terapia intensiva/semi-intensivas, pronto socorro/urgência e emergência, nenhuma área de atuação; e idade. Para cada variável independente, a medida de associação (OR) estimou-se por meio do modelo de regressão logística simples. A maioria dos participantes especialistas em medicina intensiva, infectologia e pneumologia com atuação em unidade de terapia intensiva/semi-intensiva apresentaram-se desfavoráveis à corticoterapia.

Tabela I - Opiniões de médicos brasileiros acerca do tratamento precoce em pacientes com suspeita clínica de COVID-19, Brasil, 2020.

Variável	Cat	Sentenças		Valor p*	OR	IC 95%	Valor p
		A favor do tratamento precoce					
		Não	Sim				
Região de atuação no Brasil n (%)							
Centro-oeste		39 (14,6)	45 (6,1)		Ref	-	-
Nordeste		115 (43,1)	341 (46,5)		2,6	1,6-4,1	<0,001
Norte		16 (6,0)	55 (7,5)	0,001	3,0	1,5-6,0	0,002
Sudeste		66 (24,7)	196 (26,7)		2,6	1,5-4,3	<0,001
Sul		31 (11,6)	97 (13,2)		2,7	1,5-4,9	0,001
Fez residência médica n (%)	Não	73 (27,4)	112 (15,2)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	193 (72,6)	625 (84,8)		2,1	1,5-2,9	<0,001
Residência Médica n (%)							
Residência cirúrgica	Não	234 (87,6)	595 (80,6)	0,013	Ref	-	-
	Sim	33 (12,4)	143 (19,4)		1,7	1,1-2,6	0,010
Medicina intensiva, Infectologia, Pneumologia	Não	230 (86,1)	700 (94,9)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	37 (13,9)	38 (5,1)		0,3	0,2-0,5	<0,001
Ginecologia e Obstetrícia	Não	242 (90,6)	616 (83,5)	0,006	Ref	-	-
	Sim	25 (9,4)	122 (16,5)		1,9	1,2-3,0	0,005
Área de Atuação médica n (%)							
Unidade de Terapia Intensiva/Semi-intensivas	Não	205 (76,8)	662 (89,7)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	62 (23,2)	76 (10,3)		0,4	0,3-0,5	<0,001
Nenhuma	Não	256 (95,9)	651 (88,2)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	11 (4,1)	87 (11,8)		3,1	1,6-5,9	0,001
Idade - média		39,5	49,5	<0,001	1,1	1,1-1,1	<0,001

Cat: Categorias; Ref: Referência; *: Teste exato de Fisher ou qui-quadrado

Tabela II - Opiniões dos médicos brasileiros acerca do uso da corticoterapia na fase inflamatória da COVID-19, Brasil, 2020.

Variável	Cat	Sentenças		Valor p*	OR	IC 95%	Valor p
		A favor da corticoterapia					
		Não	Sim				
Região do Brasil de atuação n (%)							
Centro-oeste		20 (23,3)	64 (7,0)		Ref	-	-
Nordeste		33 (38,4)	423 (46,4)		4,0	2,2-7,4	<0,001
Norte		2 (2,3)	69 (7,6)	<0,001	10,8	2,4-48,0	0,002
Sudeste		19 (22,1)	241 (26,5)		4,0	2,0-7,9	<0,001
Sul		12 (14,0)	114 (12,5)		3,0	1,4-6,5	0,006
Fez residência médica n (%)	Não	26 (30,2)	159 (17,4)	0,005	Ref	-	-
	Sim	60 (69,8)	754 (82,6)		2,0	1,2-3,3	0,004
Residência Médica n (%)							
Medicina Intensiva, Infectologia, Pneumologia	Não	67 (77,9)	859 (93,9)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	19 (22,1)	56 (6,1)		0,2	0,1-0,4	<0,001
Ginecologia e Obstetrícia	Não	83 (96,5)	772 (84,4)	0,004	Ref	-	-
	Sim	3 (3,5)	143 (15,6)		5,1	1,6-16,4	0,006
Área de Atuação médica n (%)							
Ambulatórios/Consultórios	Não	44 (51,2)	359 (39,2)	0,041	Ref	-	-
	Sim	42 (48,8)	556 (60,8)		1,6	1,0-2,5	0,032
Unidade de Terapia Intensiva/Semiiintensivas	Não	66 (76,7)	798 (87,2)	0,011	Ref	-	-
	Sim	20 (23,3)	117 (12,8)		0,5	0,3-0,8	0,008
Pronto Socorro/Urgência e emergência	Não	40 (46,5)	626 (68,4)	<0,001	Ref	-	-
	Sim	46 (53,5)	289 (31,6)		0,4	0,2-0,6	<0,001
Nenhuma	Não	85 (98,8)	819 (89,5)	0,009	Ref	-	-
	Sim	1 (1,2)	96 (10,5)		10,0	1,4-72,4	0,023
Idade - média		39,4	47,4	<0,001	1,065	1,042-1,089	<0,001

Cat: Categorias; Ref: Referência; *: Teste exato de Fisher ou qui-quadrado

Posteriormente, um modelo de regressão logística múltipla ajustou-se aos dados a fim de avaliar os fatores independentes que implicam em ser a favor do tratamento precoce e do uso da corticoterapia. Os resultados estão na Tabela III.

Assim, os profissionais com idade mais elevada possuíam maiores chances de ser a favor de ambos os tratamentos. Ao verificar as regiões de atuação do Brasil, participantes com atuação no Norte e Nordeste do país tinham de duas até oito vezes mais chances de ser a favor do tratamento precoce e da corticoterapia. Médicos que realizaram residências médicas também tinham mais chance de ser a favor das terapêuticas.

Por outro lado, 65,8% de especialistas em medicina intensiva, infectologia e pneumologia não se apresentaram como favoráveis ao tratamento precoce e 81,3% mostraram-se desfavoráveis à corticoterapia, além disso, 44,0% dos profissionais com atuação na Unidade de Terapia Intensiva apresentaram-se como desfavoráveis ao tratamento precoce da COVID-19.

Tabela III - Regressão logística múltipla em relação ao tratamento precoce com hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina e o uso da corticoterapia no tratamento da COVID-19, Brasil, 2020.

Variável	A favor do tratamento precoce			A favor da Corticoterapia		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Idade	1,084	1,067-1,102	<0,001	1,064	1,038-1,091	<0,001
Região do Brasil de atuação:						
Centro-oeste	Ref	-	-	Ref	-	-
Nordeste	2,329	1,347-4,029	0,002	3,598	1,838-7,043	<0,001
Norte	2,374	1,096-5,143	0,028	8,762	1,907-40,251	0,005
Sudeste	1,988	1,111-3,559	0,021	3,235	1,547-6,764	0,002
Sul	1,972	1,000-3,889	0,050	2,208	0,954-5,109	0,064
Fez residência médica	1,467	0,983-2,191	0,061	1,712	0,955-3,067	0,071
Residência Médica:						
Medicina Intensiva, Infectologia, Pneumologia	0,342	0,197-0,592	<0,001	0,187	0,097-0,359	<0,001
Área de Atuação médica:						
Unidade de Terapia Intensiva/Semi-Intensivas	0,560	0,366-0,856	0,007	-	-	-

Ref: Referência

DISCUSSÃO

Em 2004, um estudo *in vitro* relatou a cloroquina como um inibidor eficaz da replicação do coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV)⁽⁹⁾. Um ano depois, outro estudo⁽¹⁰⁾ relatou que a cloroquina apresentou-se como eficaz também na prevenção da disseminação do SARS-CoV na cultura de células primatas. Com o surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2), pesquisadores⁽¹¹⁾ sugerem em seus estudos o uso de cloroquina, e preferencialmente hidroxiclороquina, como terapia inicial para pacientes infectados com SARS-CoV-2 *in vitro*⁽¹²⁾, devido melhor resultado da hidroxiclороquina na inibição de SARS-CoV-2, em comparativo com a cloroquina. Outros estudiosos⁽¹³⁾ reiteraram que a hidroxiclороquina pode inibir eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*, graças a sua atividade antiviral direta e seu potencial anti-inflamatório seguro. Estes estudos destacaram-se, inicialmente, para apresentar a possibilidade do uso da medicação para o tratamento da COVID-19, e a maioria dos médicos participantes à presente pesquisa de opinião foi favorável ao uso dessas medicações.

Um dos principais estudos clínicos a demonstrar eficácia com o uso precoce da hidroxiclороquina para a COVID-19 é um estudo retrospectivo⁽¹⁴⁾ com 3.737 pacientes, incluindo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxiclороquina e azitromicina por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados com outros métodos. Tal estudo, então, apresentou idade média de 45 anos, na qual 45% eram do sexo masculino, com taxa de mortalidade de 0,9%. Realizaram-se 2.065 tomografias computadorizadas de baixa dose (TC), destacando lesões pulmonares em 592 dos 991 (59,7%) pacientes com sintomas clínicos mínimos. Observou-se discrepância entre dispneia espontânea, hipoxemia e lesões pulmonares. Fatores clínicos (idade, comorbidades), fatores biológicos (linfopenia; eosinopenia; diminuição do zinco no sangue; aumento dos dímeros D, lactato desidrogenase, creatinina fosfoquinase e proteína C reativa) e lesões moderadas e graves detectadas em tomografias de baixa dose associaram-se a mau resultado clínico. O tratamento com hidroxiclороquina e azitromicina foi associado a uma diminuição do risco de transferência para a UTI ou morte (HR 0,18; 0,11-0,27), diminuição do risco de hospitalização por 10 dias ou mais (OR IC95%; 0,38; 0,27-0,54) e menor duração do clearance viral (tempo para Proteína C-reativa, PCR, negativo: HR 1,29; 1,17-

1,42). O prolongamento do intervalo QT (>60 ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc > 500 ms. Não se relatou nenhum caso de Torsades de pointes ou morte súbita. Tais resultados sugerem que o diagnóstico precoce, o isolamento precoce de doentes e o tratamento precoce de pacientes com COVID-19, com pelo menos três dias de hidroxicloroquina e azitromicina, levam a um resultado clínico significativamente melhor e a uma redução mais rápida da carga viral. Este estudo francês apresentou-se, provavelmente, como um dos principais estudos a assegurar aos médicos que se manifestavam a favor do tratamento precoce com hidroxicloroquina e azitromicina, concordando com os achados da atual pesquisa de opinião.

Os estudos⁽¹⁵⁻²⁰⁾ que demonstraram ineficácia da hidroxicloroquina ou cloroquina não avaliaram unicamente sua eficácia na fase precoce da doença, isto é, apresentam falhas importantes na seleção clínica dos participantes, onde a medicação foi utilizada, sobretudo, em pacientes nas fases II e III da COVID-19 e não como tratamento precoce da doença.

Um estudo multicêntrico⁽²¹⁾, randomizado, aberto, envolvendo pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19, que não recebiam oxigênio suplementar ou recebiam no máximo 4 litros por minuto de oxigênio suplementar, distribuiu aleatoriamente os pacientes em uma proporção de 1:1:1 para receber tratamento padrão (sintomáticos): 1) tratamento padrão mais hidroxicloroquina na dose de 400mg duas vezes ao dia ou 2) tratamento padrão mais hidroxicloroquina na dose de 400mg duas vezes ao dia mais azitromicina na dose de 500mg uma vez ao dia, durante 7 dias. O desfecho primário apresentou-se como estado clínico em 15 dias. Um total de 667 pacientes submeteram-se à randomização, havendo a confirmação para a COVID-19 em 504 pacientes. Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderado, o uso de hidroxicloroquina, sozinha ou com azitromicina, não melhorou o estado clínico em 15 dias em comparação com o tratamento padrão. O fato de os pacientes estarem hospitalizados gera dúvidas quanto à classificação do quadro leve da doença, isto é, quanto a real avaliação da hidroxicloroquina no tratamento precoce da COVID-19.

Um ensaio clínico randomizado⁽²²⁾ e aberto em 57 centros no Brasil, avaliou se a adição de azitromicina ao tratamento padrão, que incluía hidroxicloroquina, melhoraria os resultados clínicos de pacientes internados no hospital com COVID-19 grave. A adição de azitromicina ao tratamento padrão não melhorou os resultados clínicos, não apoiando o uso rotineiro de azitromicina em combinação com hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 grave, logo, não se avaliou, portanto, o seu uso na fase precoce da doença.

Por outro lado, uma metanálise e revisão sistemática⁽²³⁾ que avaliou as opções terapêuticas baseadas nas publicações relacionadas a SARS e MERS, reportou que pacientes com Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA) (4.282 pacientes) apresentaram diminuição da mortalidade com uso de corticoide e ribavarina (RR 0.43; 95%; CI 0.27-0.68). Assim, observa-se um possível benefício com o uso de corticoterapia para o tratamento da COVID-19.

Outro estudo⁽²⁴⁾ avaliou o papel do corticoide em pacientes com COVID-19 na forma moderada e grave utilizando a metilprednisolona 0.5-1mg/kg em duas doses diárias por 3 dias se iniciada precocemente. Todos os pacientes tinham pelo menos 14 dias de seguimento, tendo sido avaliados 81 pacientes que utilizaram corticoide, sem um protocolo de uso definido, com uma mediana de início da terapia de 5 dias; e 132 que receberam a metilprednisolona (corticóide) precocemente com uma mediana de 2 dias. O grupo que recebeu corticoide precoce, e por curto período, obteve uma internação mais breve (5 versus 8 dias), taxa de mortalidade menor (13.3% versus 26.3%), a necessidade de ventilação mecânica menor (21.7% versus 36.6%), além de uma menor admissão na UTI (27.3% versus 44.3%). Nesse contexto, observa-se um benefício com uso da corticoterapia, o que provavelmente tem fundamentado os médicos favoráveis ao uso dessa terapêutica na fase inflamatória da COVID-19 que responderam à presente pesquisa de opinião.

Todavia, o primeiro estudo a realmente mostrar benefícios do uso de corticoides para COVID-19 foi o estudo *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy* (RECOVERY)⁽²⁵⁾, ao publicar seus resultados preliminares com 2.104 pacientes, no dia 16 de junho de 2020. Seus resultados contaram com 6.425 pacientes randomizados para 6mg/d de dexametasona ou tratamento usual. No geral, a dexametasona resultou em uma redução absoluta na mortalidade de 2,8% (22,9% vs 25,7% para o tratamento usual; razão da taxa ajustada por idade, 0,83 [IC 95%; 0,75-0,93]). O benefício foi maior para os pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva no momento da randomização, com mortalidade de 29,3% para dexametasona vs 41,4% para o tratamento usual (razão de taxas, 0,64 [IC 95%; 0,51-0,81])⁽²⁶⁾. Este estudo apresentou-se como um marco no avanço do tratamento da COVID-19, sendo o primeiro a publicar um tratamento comprovadamente eficiente no tratamento da COVID-19, o que certamente contribuiria para uma maior adesão dos médicos em concordar com o uso dessa classe medicamentosa no tratamento da doença. Contudo, ao ser realizada a atual pesquisa de opinião, afirma-se que o estudo RECOVERY ainda não havia sido publicado.

Em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, realizado em 41 unidades de terapia intensiva (UTI) no Brasil⁽²⁷⁾ investigou-se pacientes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) moderada a grave, de acordo com a definição de Berlim. Os participantes receberam 20mg de dexametasona ao dia, por 5 dias, por via intravenosa; 10mg de dexametasona por dia, por 5 dias, ou até a alta da UTI, mais o tratamento padrão para os sintomáticos (n=151) ou somente o tratamento padrão (n=148). Entre os pacientes com COVID-19 e SDRA moderada ou grave, o uso de dexametasona intravenosa mais o tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão sozinho resultou em um aumento estatisticamente significativo no número de dias sem ventilação (dias de vida e sem ventilação mecânica) durante 28 dias.

Em uma meta-análise⁽²⁸⁾ que reuniu dados de sete ensaios clínicos randomizados e que avaliaram a eficácia dos corticosteroides em 1.703 pacientes criticamente enfermos com COVID-19, a administração de corticosteroides sistêmicos, em comparação com o tratamento usual (sintomáticos) ou placebo, foi associada a uma mortalidade mais baixa em 28 dias. Nesse sentido, cada vez mais novos estudos corroboram a ideia de que a corticoterapia tem sido eficaz no tratamento e reforça a opinião médica encontrada na atual pesquisa de opinião.

Segundo o Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽²⁹⁾, publicado em 18 de maio de 2020, não havia intervenções farmacológicas com efetividades e seguranças comprovadas que justificassem seu uso de rotina no tratamento da COVID-19. Entretanto, posteriormente à publicação do estudo RECOVERY⁽²⁰⁾, em 16 de junho de 2020, a Sociedade Brasileira de Infectologia recomendou que todo paciente com COVID-19 em ventilação mecânica e os que necessitam de oxigênio fora da UTI deveriam receber dexametasona via oral ou endovenosa na dose de 6mg 1x/dia, por 10 dias⁽³⁰⁾. Assim, tais publicações vão de encontro aos achados da presente pesquisa ao ser observado que profissionais médicos especialistas em infectologia, medicina intensiva e pneumologistas também são favoráveis ao uso do corticóide.

O atual estudo apresenta a limitação da amostra por ser pequena em relação ao número de médicos no Brasil, bem como, pela ausência de estudos relacionados quanto à opinião de médicos para melhor fundamentar a hipótese. Além disso, existe o risco de a pesquisa ter sido mais procurada por grupos específicos de médicos que apoiavam o tratamento precoce e ou o uso da corticoterapia na COVID-19. Para tanto, em nenhum momento estimularam-se os participantes a divulgar o formulário aos demais médicos, sendo de livre procura nas redes sociais, a fim de evitar-se este viés na presente pesquisa.

Compreende-se, porém, que estudos maiores e com melhor desenho precisam ser desenvolvidos para demonstrar a real eficácia do tratamento precoce com hidroxiclороquina, azitromicina e o uso da corticoterapia na fase inflamatória da doença, bem como, avaliar a opinião dos médicos brasileiros sobre as terapêuticas na COVID-19.

CONCLUSÃO

A maioria dos médicos que respondeu a presente pesquisa de opinião mostrou-se como favorável ao tratamento precoce da COVID-19 com hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina, bem como ao uso da corticoterapia para o tratamento da fase inflamatória da COVID-19.

Por outro lado, uma parte dos médicos especialistas em medicina intensiva, infectologia e pneumologia e profissionais atuantes em unidades de terapia intensiva, participantes da pesquisa de opinião, apresentaram-se mais desfavoráveis às terapêuticas entrevistadas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Autores informam que não há conflitos de interesses.

CONTRIBUIÇÕES

Danilo Rafael da Silva Fontinele e **Sabas Carlos Vieira** contribuíram com a elaboração e delineamento do estudo; a aquisição, análise e interpretação de dados e a redação e/ou revisão do manuscrito. **Tatyanne da Silva Rodrigues** e **Vinicius Fernando Calsavara** contribuíram com a aquisição, análise e interpretação de dados e a redação e/ou revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito a ser publicado e são responsáveis por seu conteúdo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out

- 24]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Ministério da Saúde (BR). Painel Coronavírus [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
 3. Siddiqi HK, Mehra RM. COVID19 Illness in Native and Immunosuppressed States: a Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-07.
 4. Ypuselfi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaeei, Eslami M, et al. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *Journal of Cellular Physiology*. 2020 Dec [acesso em 2020 Out 24];235(12):9133-42. doi: 10.1002/jcp.29785. In: PubMed; PMID 32394467.
 5. Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Jan;57(1):106239. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106239.
 6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in 80 COVID-19 Patients with at Least a Six-day Follow up: an Observational Study. *Travel Med Infect Dis [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24];34. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
 7. Conselho Federal de Medicina. O Conselho Federal de Medicina e a covid-19 [Internet]. 2021 [acesso em 2020 Jun 7]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/artigos/o-conselho-federal-de-medicina-e-a-covid-19/?lang=en>
 8. Scheffer M, Cassenote A, Guerra A, Gilloux AGA, Brandão APD, et al. *Demografia Médica no Brasil 2020*. São Paulo: FMUSP, 2020.
 9. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun [Internet]*. 2004 [acesso em 2020 Out 24];323(1):264-8. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085
 10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology [Internet]*. 2005 [acesso em 2020 Out 24];2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
 11. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun;35:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.
 12. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24];55(5):105960. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
 13. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24];6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
 14. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24];36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>
 15. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24]; 382:2411-2418. doi:10.1056/NEJMoa2012410
 16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open [Internet]*. 2020 [acesso em 2020 Out 24];3(4):e208857. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
 17. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoreiro J, et al. Association of Treatment

- With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24]. doi: 10.1001/jama.2020.8630
18. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud, C et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24];369:m1844. Doi: 10.1136/bmj.m1844
 19. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24];369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849
 20. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24];S0140-6736(20)31180-6. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
 21. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 23 [acesso em 2020 Out 24];NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. In: PubMed; PMID 32706953.
 22. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 3 [acesso em 2020 Out 24];396(10256):959-67. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6. In: PubMed; PMID 32896292.
 23. Zhong H, Wang Y, Zhang Z, Liu Y, Le K, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Current Therapeutic Options for COVID-19 - Lessons to Be Learnt From SARS and MERS Epidemic: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24];104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872
 24. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24];ciaa601. Doi: 10.1093/cid/ciaa601
 25. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Out 24] medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
 26. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17 [acesso em 2020 Out 24];NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. In: PubMed; PMID: 32678530.
 27. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [acesso em 2020 Out 24];324(13):1–11. doi: 10.1001/jama.2020.17021. In: PubMed; PMID: 32876695.
 28. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: a Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [acesso em 2020 Out 24];324(13):1–13. doi: 10.1001/jama.2020.17023. In: PubMed; PMID: 32876694.
 29. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LC, Bagattini AM, Brito GV, 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. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):166-96.
 30. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da sociedade brasileira de infectologia sobre o novo coronavírus nº 14: dexametasona no tratamento da Covid-19 [Internet]. 2020 [acesso em 2020 out 24]. Disponível em: <https://web.infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Informe-14-deexametasona-covid-19.pdf>

Endereço para correspondência:

Danilo Rafael da Silva Fontinele

Rua Olavo Bilac, 2335

Bairro: Centro

CEP: 64015-017 - Teresina - PI - Brasil

E-mail: drsilvafontinele@gmail.com

Como citar: Fontinele DRS, Rodrigues TS, Calsavara VF, Vieira SC. Opinião de médicos brasileiros sobre o tratamento da COVID-19. Rev Bras Promoç Saúde. 2021;34:12473.
