

Medicações para o Tratamento da COVID-19

Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19 (CEM COVID_AMB)

1. Opções Terapêuticas com Aprovação Emergencial ou Definitiva da ANVISA

Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso das duas primeiras medicações específicas no tratamento da COVID-19, permitindo que essas opções terapêuticas possam ser empregadas no Brasil, bem como, possibilitando que se iniciem as análises de custo-efetividade para incorporação desses fármacos pelos sistemas nacionais público e privado de saúde. São elas:

- **Casirivimabe + Imdevimabe (REGN-COV)** - Roche®: medicação composta pela combinação de dois anticorpos monoclonais, que são moléculas produzidas em laboratório projetadas para servir como neutralizantes, semelhante a anticorpos produzidos naturalmente pelo organismo, com o objetivo de bloquear a ligação viral e a entrada do vírus da COVID-19 (SARS-CoV-2) em células humanas¹.

Indicado somente para pacientes com COVID-19 leve (casos não hospitalizados e que não apresentem comprometimento pulmonar, portanto sem necessidade de oxigênio suplementar), o REGN-COV recebeu aprovação para uso emergencial no país pela ANVISA principalmente por demonstrar eficácia em ensaio clínico randomizado de Fase 3 (Estudo REGEN-COV2067, controlado por placebo), com redução de 70% na hospitalização ou morte de pacientes com infecção comprovada pelo SARS-CoV-2, nos primeiros 10 dias de sintomas, devendo ser iniciado o mais antecipadamente possível².

Os candidatos à indicação de uso de REGN-COV são pacientes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) com resultados positivos do teste viral de SARS-CoV-2, e que estão sob alto risco para progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização, dentre eles idosos e portadores de comorbidades³.

A análise de segurança da medicação foi favorável, sendo raros eventos adversos mesmo de leve intensidade. REGN-COV é uma medicação de via de administração injetável endovenosa de dose única, e deve ser realizada em ambiente hospitalar.

Não há indicação de uso de REGN-COV em pacientes com COVID-19 moderada, grave ou crítica, que tenham, portanto, critérios de hospitalização por necessidade de oxigênio suplementar devido ao comprometimento pulmonar. Em gestantes há dados limitados e escassos e, portanto, o uso de REGN-COV deve ser avaliado quanto à relação risco benefício pelo médico assistente nessa situação.

No que se refere às cinco variantes já mapeadas do vírus SARS-COV-2 (B.1.1.7 originária do Reino Unido; B.1.351, originária da África do Sul; P.1, originária do Brasil; B.1.427/B.1.429, originária da Califórnia; B.1.526, originária de Nova York), casirivimabe e imdevimabe demonstraram eficácia (em estudos in vitro), mas ensaios em seres humanos nesse sentido ainda estão em andamento ².

- **Rendesevir** (Veklury) - Gilead®: medicação antiviral de ação direta, o trifosfato de rendesevir atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP pela incorporação nas cadeias de RNA nascentes pela RNA polimerase dependente do RNA do SARS-CoV-2, o que resulta na terminação prematura da cadeia durante a replicação do RNA viral ⁴.

Rendesevir é indicado somente para pacientes com infecção pelo SARS-COV-2 confirmada, e que obrigatoriamente tenham critérios de hospitalização por necessidade de suplementação de oxigênio (baixo fluxo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento hospitalar)⁵. O principal estudo que permitiu a aprovação definitiva de Rendesevir no Brasil foi o ACTT-1, ensaio clínico randomizado que demonstrou menor tempo de recuperação dos pacientes que usaram a medicação em comparação com o placebo, bem como, melhora clínica mais rápida e redução na necessidade de ventilação mecânica ⁵.

Os principais candidatos à indicação de uso de Rendesevir em bula do produto aprovado no Brasil pela ANVISA são pacientes com COVID moderada à grave hospitalizados com suplementação de oxigênio, excetuando, portanto, COVID crítica em ventilação mecânica ⁵. A análise de segurança da medicação foi favorável, sendo que a reação adversa mais frequente em pacientes com COVID-19 é a ocorrência de náuseas, em apenas 4% dos indivíduos ⁴.

A dose recomendada de Rendesevir em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 40 kg é: Dia 1 – uma dose única de 200 mg de Rendesevir, administrada por infusão intravenosa; Dia 2 e seguintes – 100 mg, uma vez por dia, administrada por infusão intravenosa. Em bula, a duração total do tratamento deve ser de, pelo menos, cinco dias e não deve ser superior a 10 dias ⁴. Um ensaio clínico randomizado que alocou quase 400 pacientes comparando tratamento com Rendesevir por cinco dias em comparação com o uso dessa medicação por 10 dias não encontrou diferença estatística em termos de desfechos clínicos como internação em UTI e óbito ⁶.

Não há indicação de uso de Rendesevir em pacientes com COVID Leve, que não tenham, portanto, critérios de hospitalização por necessidade de oxigênio suplementar devido ao comprometimento pulmonar ⁵. Por não haver dados de eficácia e segurança em menores de 12 anos, gestantes e nutrízes o uso de Rendesevir nessas populações deve ser avaliado quanto à relação custo benefício pelo médico assistente nessa situação ⁴.

Cabe pontuar que REGN-COV e Rendesevir são medicações de recente desenvolvimento e disponibilização no mercado mundial, e muitos dados principalmente sobre eficácia e custo-efetividade estão sendo melhor explorados e ampliados em diversos estudos internacionais, e também por órgãos regulatórios nacionais como a CONITEC, visto o alto custo desses fármacos, analisando o potencial uso nos sistemas público e privado de saúde no Brasil.

1b. Opções Terapêuticas Não Aprovadas pela ANVISA

- **Tocilizumabe:** a prescrição desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, sendo que os resultados dos ensaios clínicos para essa indicação ainda são conflitantes em termos de real benefício clínico e potenciais eventos adversos graves, gerando falta de robustez para o uso na prática clínica. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais a medicação realmente tem indicação, principalmente artrite reumatoide grave, pela falta de estoque do fármaco devido à prescrição em casos COVID⁷.

- **Imunoglobulina Humana Policlonal:** trata-se de um componente hemoderivado, com disponibilidade limitada, não escalonável e dependente da doação de voluntários, que vem sendo prescrito sem que haja ensaios clínicos randomizados que apontem para o benefício inequívoco dessa intervenção para pacientes com COVID-19, levando à possibilidade de escassez do produto para a indicação formal, principalmente pacientes com erro inato da imunidade (imunodeficiência primária) e doenças autoimunes⁸.

Tocilizumabe e Imunoglobulina Humana Policlonal são, portanto, medicações que não tem acúmulo de evidências científicas para uso na prática clínica até o presente momento, devendo ser reservadas para uso das indicações em bula, ou somente na COVID-19 no contexto de protocolos de pesquisa científica.

Referências:

1. Food and Drug Administration (FDA) - Emergency Use Authorization (EUA) for Casirivimab and Imdevimab - Disponível em <https://www.fda.gov/media/144468/download> [Acessado em 29/04/2021]
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Uso emergencial de Casirivimabe e Imdevimabe - Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19/apresentacao-regn-cov2-ggmed.pdf/view> [Acessado em 29/04/2021]
3. Food and Drug Administration (FDA) - CasirivimabWithImdevimab. EUA Fact Sheet for Healthcare Providers. Last updated February 2021. Disponível em <https://www.fda.gov/media/143892/download> [Acessado em 29/04/2021]
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Bula do Produto Veklury®(remdesivir). Disponível em https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus/bula-profissional_versao-final.pdf [Acessado em 29/04/2021]
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) -Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 - Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/18/nt-rendesivir.pdf/view> [Acessado em 29/04/2021].
6. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(19):1827-1837.

7. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Abastecimento e demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro. Disponível em <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html>[Acessado em 29/04/2021]

8. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Regional Pernambuco – ASBAI-PE - Nota de Alerta quanto à possibilidade de escassez de Imunoglobulina Humana. [Acessado em 29/04/2021].

São Paulo, 04 de maio de 2021.

Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19

(CEM COVID_AMB)