



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CAMPUS TOLEDO

**CURSO DE MEDICINA**



### PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

#### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study

**Autores:** GAUTRET, Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; *et al.*

**Publicado em:** Elsevier, 11 April, 2020.

**DOI:** 10.1016/j.tmaid.2020.101663

## Efeitos clínicos e microbiológicos da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em 80 pacientes com COVID-19 por pelo menos seis dias de acompanhamento: um estudo piloto observacional

### Resumo

**Antecedentes:** Precisamos de um tratamento efetivo para cura de COVID-19 a para diminuir a duração do carreamento viral.

**Métodos:** Estudo observacional não comparativo e não controlado em uma coorte de 80 pacientes com infecção leve tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina por um período de pelo menos três dias, com três medidas principais: desfecho clínico, contágiosidade definida por PCR e culturas e tempo de permanência na unidade de doenças infecciosas (UDI).

**Resultados:** todos os pacientes obtiveram melhora clínica, exceto por um paciente de 86 anos que foi a óbito e um de 74 anos que ainda permanece em cuidados intensivos. Uma queda rápida de carga viral de nasofaringe foi observada com negatificação de 83% no sétimo dia e de 93% no oitavo dia. Culturas virais de amostras respiratórias de pacientes mostraram-se negativas em 97,5% dos casos no quinto dia. Conseqüentemente, pacientes puderam receber alta rapidamente da UDI com um tempo médio de permanência de cinco dias.

**Conclusão:** Acreditamos que há uma urgência em avaliar a eficácia dessa estratégia terapêutica potencialmente salvadora de vidas em escala maior, tanto para tratar quanto para curar os pacientes em estágio inicial da doença antes que complicações respiratórias graves irreversíveis ocorram e para diminuir a duração do carreamento e evitar a propagação da doença. Além disso, o custo do tratamento é insignificante.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; hidroxicloroquina; azitromicina; PCR; cultura.

## Introdução

Ao final de dezembro de 2019, um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido ao novo coronavírus (denominado mais tarde como SARS-CoV-2), começou em Wuhan, China, e rapidamente espalhou-se de maneira significativa em vários países [1,2]. A epidemia foi declarada como pandemia pela OMS em 12 de março de 2020 [3]. De acordo com um estudo chinês, 80% dos pacientes apresentaram sintomas leves com uma taxa de mortalidade global de 2,3% apesar da taxa aumentar para 8% em pacientes de 70-79 anos e para 14,8% em maiores de 80 anos [4]. Entretanto, é altamente provável que haja um número grande de portadores assintomáticos na população e portando, que a taxa de mortalidade tem sido superestimada. Pode-se ter como exemplo o surto no serviço de bordo do cruzeiro *Diamond Princess* em que a taxa de mortalidade foi de 1,4% [5]. A França está agora enfrentando o ataque do COVID-19 com mais de 25 mil casos até 26 de março de 2020 [5]. Assim, há uma necessidade crítica e urgente para um tratamento efetivo a fim de curar pacientes sintomáticos, mas também diminuir a duração do carreamento viral e assim diminuir a transmissão comunitária. Dentre os medicamentos candidatos ao tratamento do COVID-19, o reaproveitamento de medicamentos antigos para uso como tratamento antiviral é uma estratégia convincente, pois o conhecimento do perfil seguro das drogas, efeitos colaterais, farmacocinética e interações medicamentosas já são bem conhecidos [6,7].

De acordo com uma pesquisa online conduzida no final de março, 33% dos médicos de um painel internacional reportou prescreverem (ou terem visto colegas prescreverem) hidroxicloroquina (ou cloroquina); e 41% alegou o mesmo em relação a azitromicina (ou antibióticos similares) para enfrentar o COVID-19. Além disso, daqueles que trataram pacientes com COVID-19, 37% acreditam que a hidroxicloroquina (ou cloroquina) seja a terapia mais eficiente contra a doença e 32% acreditam o mesmo em relação à azitromicina (ou similar). Dado que mais de um terço dos médicos agora prescrevem esses medicamentos, é de extrema importância avaliar a efetividade de tais medicamentos

(<https://publiccdn.sermon.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b3d9a479f99cc5/wave-i-sermon-covid19-global-analysis-final.pdf>).

Três estudos demonstram que o fosfato de cloroquina inibe SARS-CoV-2 [8,9,10] e dois demonstraram que o sulfato de hidroxicloroquina inibe SARS-CoV-2 [8,9] *in vitro*. Além disso, e em paralelo a este estudo, nós avaliamos, *in vitro*, a combinação de cloroquina e azitromicina em células infectadas por SARS-Cov-2 e mostramos que há uma sinergia considerável nesses dois produtos quando usados em doses que se assemelham as concentrações obtidas em humanos (<https://www.mediterraneeinfection.com/wp-content/uploads/2020/03/Andreani-et-al.-Pre-print-V2.pdf>). Outros estudos apontaram que o reaproveitamento de medicamentos pode identificar drogas aprovadas que podem ser úteis para o tratamento dessa doença incluindo, notavelmente, cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina, assim como antidiabéticos como metformina, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) ou estatinas como a sinvastatina [11]. Ademais, a cloroquina tem demonstrado sua eficácia em pacientes chineses com COVID-19 em ensaios clínicos reduzindo febre, melhorando as imagens de tomografia e atrasando o desenvolvimento da doença [12-14], levando os especialistas chineses a recomendarem um tratamento baseado em cloroquina (500 mg duas vezes ao dia por 10 dias) como tratamento de primeira linha para casos leves, moderados e graves de COVID-19 [15].

Um ensaio clínico preliminar de um pequena coorte de pacientes com COVID-19, nós demonstramos que aqueles casos tratados com hidroxicloroquina (600 mg por dia, N=20 pacientes) apresentaram uma redução significativa do carreamento viral no D6 pós inclusão com 70% dos pacientes testando negativo para o vírus por meio de PCR de material nasofaríngeo, em comparação com grupo controle não tratado (N=16) com somente 12,5% dos pacientes testando negativo com PCR em D6 após inclusão [16]. Além disso, dos 20 pacientes tratados com hidroxicloroquina, seis deles receberam azitromicina por cinco dias (com o propósito de prevenção de superinfecção bacteriana) e

todos (100%) obtiveram cura virológica em D6 pós inclusão comparado aos 57,1% dos 14 pacientes restantes [16]. Por outro lado, um estudo chinês realizado em 30 pacientes com COVID-19 não mostrou diferenças significativas entre pacientes tratados com 400 mg por dia durante cinco dias (N=15) e grupo controle (N=15) em relação a carga faríngea de RNA viral no sétimo dia; entretanto, pacientes receberam múltiplos tratamentos adicionais, incluindo antivirais [17]. Finalmente, outro estudo chinês com 62 pacientes com COVID-19 mostrou diminuição significativa no tempo de recuperação de temperatura corporal, remissão de tosse e aumento da proporção de melhora na pneumonia como mostrado nas imagens de tomografia de pacientes tratados com 400 mg por dia durante cinco dias (N=31) do que no grupo controle (N=31) [18].

Uma pesquisa recente na China revelou que a duração média de disseminação viral foi de 20 dias (IQR 17,0-24,0) em sobreviventes, mas SARS-CoV-2 foi detectado mesmo até a morte nos não sobreviventes. O menor período observado de disseminação viral entre os sobreviventes foi de oito dias enquanto o maior foi de 37 dias [19]. Portanto, um tratamento que permita a eliminação do carreamento viral e cura clínica dos pacientes em estágio inicial da doença poderia ajudar a limitar a transmissão do vírus em questão.

Nesse artigo, nós descrevemos os resultados de um estudo observacional não comparativo e não controlado em um grupo de pacientes levemente infectados tratados com hidroxiquina em combinação com azitromicina por um período de pelo menos três dias com três principais objetivos: i) desfecho clínico ii) contágio definido por PCR e cultura e iii) tempo de permanência na UDI.

## **Métodos**

Desenho do estudo e participantes: O estudo foi conduzido no Hospital Universitário do Instituto de Infecções Mediterrâneas em Marseille, França. Pacientes com RNA de SARS-CoV-2 documentado por PCR de amostra de nasofaríngea foram admitidos no nosso setor de doenças infecciosas. Faz-se digno de

nota que seis pacientes em uso da combinação de hidroxiquina e azitromicina internados em nosso instituto e descritos em nosso primeiro trabalho com um seguimento de seis dias (N=6) [16] também foram incluídos no presente estudo com um período de seguimento mais longo do que o anterior.

Classificação clínica e seguimento: Na admissão, pacientes foram agrupados em duas categorias: i) pacientes com infecção de vias aéreas superiores (IVAS) apresentando rinite e/ou faringite e/ou pico isolado de febre baixa e mialgia, e ii) pacientes com infecção de vias aéreas inferiores (IVAI) com sintomas de pneumonia ou bronquite. O tempo entre o início dos sintomas e admissão e o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento foi documentado. Fatores de risco para COVID-19, incluindo idade avançada, câncer, doença cardiovascular, hipertensão e diabetes [4], assim como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) obesidade e tratamentos com imunossupressores foram documentados.

O *Nacional Early Warning Score* (NEWS) para pacientes com COVID-19 foi feito no momento da admissão e durante o seguimento do paciente. O escore NEWS foi calculado com base nos seguintes parâmetros: idade, frequência respiratória, saturação de oxigênio, temperatura, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e nível de consciência [20]. Nós definimos três categorias para deterioração clínica: baixo (NEWS 0-4), médio (NEWS 5-6) e alto (NEWS≥7) para pacientes com COVID-19.

A necessidade de terapia com oxigênio, transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), óbitos e tempo de permanência no setor de doenças infecciosas foram registrados.

## **Tomografia computadorizada de tórax**

Os pacientes foram submetidos sistematicamente a tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD) de tórax sem contraste na admissão ou logo após, utilizando uma única máquina de TC (Revolution EVO - GE Healthcare, WI, EUA). Todas as imagens foram analisadas por radiologistas de tórax experientes,

depois classificadas como compatíveis ou não compatíveis com pneumonia. As imagens foram consideradas compatíveis na presença de opacidades multifocais periféricas em vidro fosco, com ou sem reticulações, ou na presença de consolidação alveolar ou padrão em “crazy paving”.

### **Ensaio de PCR**

Os swabs nasofaríngeos foram coletados diariamente até a alta, com algumas exceções. Também foram coletadas amostras de alguns pacientes que receberam alta, durante o acompanhamento em nosso departamento ambulatorial, quando possível. O RNA do SARS-CoV-2 foi avaliado por transcrição reversa em tempo real - PCR, usando um sistema baseado em sonda de hidrólise que possui como alvo o gene que codifica a proteína do envelope (E) [21], como descrito anteriormente [21, 22]. Resultados negativos para a detecção de RNA viral foram definidos como aqueles com um valor de limiar de ciclo (Lc)  $\geq 35$ .

### **Cultura**

Tentativas de culturas foram realizadas em uma amostra de conveniência selecionada de pacientes. Uma alíquota de 500  $\mu$ L do líquido coletado do swab nasofaríngeo foi passada por um filtro centrífugo de tamanho de poro de 0,22  $\mu$ m (Merck millipore, Darmstadt, Alemanha) e foi inoculada em poços em microplacas de cultura de 96 poços, dos quais quatro poços continham Vero Células E6 (ATCC CRL1586) em meio de cultura Essencial Mínimo, com soro fetal de bovino a 4% e glutamina a 1%. Após centrifugação a 4.000 g, as microplacas foram incubadas a 37 °C. As placas foram observadas todos os dias quanto à evidência de um efeito citopatogênico. A detecção presuntiva do vírus no sobrenadante foi realizada usando microscópio eletrônico de varredura SU5000 SEM (Hitachi) e depois confirmada por RT-PCR específico.

### **Tratamento da COVID**

Aos pacientes sem contraindicações (documento complementar 1) foi oferecida uma combinação de 200

mg de sulfato de hidroxicloroquina oral, três vezes ao dia por dez dias, combinada com azitromicina (500 mg no primeiro dia seguido de 250 mg por dia nos próximos quatro dias). Para pacientes com pneumonia e escore NEWS  $\geq 5$ , um antibiótico de amplo espectro (ceftriaxona) foi adicionado à hidroxicloroquina e à azitromicina. Eletrocardiogramas (ECG) de doze derivações foram realizados em cada paciente antes do tratamento e dois dias após o início do tratamento. Todos os ECGs foram revisados por cardiologistas experientes. O tratamento não foi iniciado ou foi descontinuado quando o QTc (fórmula de Bazett) foi  $> 500$  ms. A relação risco-benefício da hidroxicloroquina e da azitromicina foi estimada pelo infectologista e acatada pelo cardiologista quando o QTc estava entre 460 e 500 ms. O tratamento não foi iniciado quando o ECG apresentava padrões sugerindo uma doença de canais de íons (ou seja, padrão QT longo, padrão Brugada, padrão maligno de repolarização precoce) e a relação risco-benefício foi discutida quando foi demonstrada outras anormalidades significativas (isto é, ondas Q patológicas, hipertrofia de ventrículo esquerdo, bloqueio de ramo esquerdo). Além disso, qualquer medicamento que potencialmente prolongasse o intervalo QT foi descontinuado durante o tratamento. Tratamentos sintomáticos incluindo oxigênio foram adicionados quando necessário. Um ionograma e verificação dos níveis séricos de potássio, em particular, foram sistematicamente realizados na admissão. Quando necessário, exames de sangue padrão foram verificados.

### **Crítérios para alta**

Os critérios para alta foram alterados ao longo do estudo. Inicialmente, os pacientes com duas amostras nasofaríngeas negativas sucessivas, resultantes do ensaio de PCR (valor de CT  $\geq 35$ ), receberam alta. A partir de 18 de março, pacientes com uma única amostra nasofaríngea com um valor de PCR CT  $\geq 34$  receberam alta para suas casas ou foram transferidos para outras unidades para continuar o tratamento. Por fim, devido à necessidade crucial de admitir novos pacientes não tratados, os pacientes que já recebem tratamento com um valor de PCR CT  $< 34$ , com bom

resultado clínico e boa adesão ao tratamento também receberam alta. Quando possível, o acompanhamento foi continuado em outras unidades ou através de consultas ambulatoriais.

### **Critérios para contágio**

Pacientes com um valor de RT-PCR <34 foram considerados presumivelmente contagiosos com base nos resultados de um estudo que mostra que a cultura é positiva sob essa condição (<https://www.mediterraneeinfection.com/wp-content/uploads/2020/03/La-Scola-et-al.3-IHU-draft.pdf>). Pacientes com cultura positiva foram considerados contagiosos.

### **Desfecho**

Os desfechos primários foram: I) um curso clínico agressivo que requer oxigenoterapia ou transferência para a UTI após pelo menos três dias de tratamento; II) contagiosidade avaliada por PCR e cultura; e III) tempo de permanência na enfermaria de UDI.

### **Estatísticas**

A variação da taxa de positividade da cultura foi avaliada estatisticamente como a proporção da variância explicada pelo valor de Ct e considerada adequadamente ajustada se o coeficiente de determinação [estatística R<sup>2</sup>] fosse > 50%.

### **Declaração de ética**

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Hospitalar Universitário de Infecção de Méditerranée (N °: 2020-01). O estudo foi realizado de acordo com as boas práticas clínicas recomendadas pela Declaração de Helsinque e suas emendas.

Este é um estudo retrospectivo em uma coorte de pacientes que recebem tratamento padrão, seguindo um protocolo de pesquisa previamente registrado (ANSM: 2020-000890-25, CPP Ile de France: 10 20.02.28.99113, Registro de Ensaios Clínicos da UE: 2020 207 -000890-25; Esse estudo é referenciado como referência 16 deste artigo).

Desde então, o uso da hidroxicloroquina foi autorizado pelo governo francês para tratar pacientes com COVID 19 (como foi aprovado pela FDA nos EUA). A adição de um antibiótico (aqui azitromicina) usado regularmente para tratar infecções respiratórias também está incluída no tratamento terapêutico padrão dos pacientes. Todos os pacientes foram informados sobre o tratamento que receberam. Não há consentimento formal para entrar em nossa instituição pelos pacientes, para nos permitir realizar estudos retrospectivos observacionais anônimos no contexto do tratamento terapêutico padrão dos pacientes.

### **Resultados**

#### **Dados demográficos e status dos pacientes na admissão (Tabelas 1 e 2)**

Um total de 80 pacientes com COVID-19 confirmada foram hospitalizados no Instituto Hospitalar Universitário de Infecção de Méditerranée (N = 77) e em uma unidade temporária de COVID-19 (N = 3) com datas de entrada entre 3 e 21 de março de 2020. Todos os pacientes que receberam tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina [16] por pelo menos três dias e que foram acompanhados por pelo menos seis dias foram incluídos nesta análise. A idade média dos pacientes foi de 52 anos (variando de 18 a 88 anos), com uma razão de sexo M/F de 1,1. 57,5% desses pacientes tinham pelo menos uma doença crônica conhecida por ser um fator de risco para a forma grave de COVID-19, sendo hipertensão, diabetes e doenças respiratórias crônicas as mais frequentes. O tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização foi em média de cinco dias, com o maior tempo de 17 dias. 53,8% dos pacientes apresentaram sintomas de IVAI e 41,2% com sintomas de IVAS. Apenas 15% dos pacientes eram febris. Quatro pacientes eram portadores assintomáticos. A maioria dos pacientes teve um escore NEWS baixo (92%) e 53,8% dos pacientes apresentaram TCBD compatível com pneumonia. O valor médio da PCR CT foi de 23,4.

### **Tratamento combinado de hidroxicloroquina e azitromicina (Tabelas 2 e 3)**

O tempo médio entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 4,9 dias, e a maioria dos pacientes foi tratada no dia da admissão ou no dia seguinte (93,7%). Um total de 79/80 pacientes recebeu tratamento diariamente durante todo o período do estudo, que durou no máximo dez dias. Em um paciente, o tratamento teve que ser interrompido no dia 4 porque, embora fosse bem tolerado, havia um risco potencial de interação com outro medicamento. Eventos adversos foram raros e pequenos.

### **Curso clínico (Tabela 3)**

A maioria dos pacientes (65/80, 81,3%) obteve um desfecho favorável e obteve alta da unidade de tratamento durante a elaboração do artigo com NEWS score (61/65, 93,8%). Apenas 15% necessitaram de uso de oxigênio suplementar durante o internamento na enfermaria de doenças infecciosas. Três pacientes foram levados para UTI. Destes, dois melhoraram e retornaram a enfermaria. O outro, de 74 anos, permaneceu na UTI até a elaboração do artigo. Finalmente, um paciente de 86 anos que não foi transferido para UTI morreu na enfermaria. (Tabela suplementar 1).

### **Infectividade dada pelo valor de PCR e cultura (Figura 1 e 2)**

Uma queda na carga viral na nasofaringe foi observada pela qPCR, com 83% sendo negativo no 7º dia, e 93% no 8º dia. O número de pacientes presumidamente contagiosos (com PCR Ct < 34) diminuiu consideravelmente ao longo do tempo, atingindo o zero no 12º dia (Figura 1). Uma queda marcante foi observada a partir do 6º dia de tratamento. Após 10 dias, apenas dois pacientes permaneceram como presumidamente transmissores com valores de Ct de 32 e 29, respectivamente. A proporção dos pacientes com valores de Ct > 34 diminuiu substancialmente ao longo do tempo ( $R^2 = 0,9$ ). As culturas virais a partir de amostras respiratórias testaram negativas em 97,5% dos pacientes no 5º dia. O número de pacientes

transmissores (com cultura positiva) diminuiu precocemente após três dias de tratamento (Figura 2). Após cinco dias de tratamento, apenas dois pacientes permaneceram contagiosos. Ao 8º dia após o tratamento, apenas um desses dois pacientes, era transmissor e deixou de ser contagioso ao 9º dia. A proporção de culturas negativas diminuiu substancialmente ao longo do tempo ( $R^2 = 0,8$ ).

### **Tempo de permanência no setor de doenças infecciosas**

Dos 65 pacientes que receberam alta durante o estudo, a média de tempo para a alta foi de 4,1 dias com média de permanência de 4,6 dias.

### **Discussão**

A COVID-19 apresenta dois grandes desafios aos médicos.

O primeiro é o manejo terapêutico dos pacientes. Nesse contexto, é preciso evitar uma evolução desfavorável, o que costumeiramente ocorre próximo ao décimo dia, e pode culminar em síndrome respiratória aguda, que, especialmente em pacientes mais idosos, possui prognóstico ruim, independente da causa. Portanto, o objetivo inicial da terapia é tratar pacientes com doença moderada ou grave o mais cedo possível para evitar a evolução para um quadro grave e irreversível. Administrando hidroxicloroquina e azitromicina, foi possível observar melhora em todos os casos, exceto em um paciente que foi admitido com doença avançada, possuía mais de 86 anos, cuja evolução era irreversível. Para todos os outros desta coorte de 80 pessoas, a combinação das duas drogas promoveu melhora clínica, aparentemente superior quando comparada ao desfecho em outros pacientes hospitalizados como descrito na literatura. Em uma coorte de 191 pacientes chineses, dos quais 95% receberam antibióticos e 21% receberam uma combinação de lopinavir e ritonavir, a média de duração da febre foi de 12 dias e da tosse de 19 dias naqueles que sobreviveram, a taxa de casos letais foi de 28% [19]. A evolução favorável dos pacientes sob tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina,

paralelamente à rápida queda da presença de RNA viral observada por PCR, foi ainda mais rápida quando avaliada por cultura. Esses dados são importantes quando comparados àqueles disponíveis na literatura, que afirmam que o RNA viral permanece alto por cerca de três semanas na maior parte dos pacientes que não recebem tratamento específico [19, 23], permanecendo por mais de um mês em casos extremos. Um estudo conduzido em 76 chineses positivos para COVID-19 demonstrou que a alta carga de RNA viral está associada com a gravidade da doença [24]. Além disso, em um estudo conduzido num pequeno grupo de 16 chineses positivos para COVID-19, o RNA viral foi detectado em 50% deles após a resolução dos sintomas, com média de duração de 2,5 dias e no máximo de oito dias [25]. Portanto, a rápida queda na carga de RNA viral é um dos elementos que sugerem a efetividade desse tratamento. Além do mais, para conhecimento, os resultados da cultura viral durante o tratamento também foram avaliados pela primeira vez. A queda na positividade da cultura no segundo dia é notável. Entretanto, em um número de casos relativamente pequeno, alguns indivíduos se mantiveram com a cultura positiva.

O segundo desafio é a rápida disseminação da doença na população por meio dos indivíduos transmissores. A eliminação da veiculação do vírus nos reservatórios humanos foi recentemente reconhecida como prioridade [26]. Para este fim, o decréscimo na positividade das culturas a partir de amostras respiratórias de pacientes tratados com hidroxiquina e azitromicina corrobora a efetividade do tratamento. Assim, somado ao papel terapêutico, essa combinação pode ter impacto no controle da epidemia por limitar o tempo de disseminação viral, que pode durar por semanas na ausência de um tratamento específico. Em nosso instituto, que contém 75 leitos individuais para tratamento de pacientes altamente contagiosos, nós comumente obtivemos uma taxa de turnover de  $\frac{1}{3}$  por dia o que nos permite receber um número amplo de pacientes contagiosos com alta precoce.

Cloroquina e hidroxiquina são drogas amplamente conhecidas e já foram prescritas para bilhões de pessoas. Devido aos relatos de complicações cardíacas em pacientes com doenças subjacentes, pode ser sensato realizar ECG antes de iniciar ou ao início do tratamento [27]. Esse problema pode ser resolvido com a hospitalização e constante monitoramento por ECG para que efeitos colaterais cardíacos sejam identificados e tratados precocemente. Azitromicina tem sido a droga mais amplamente prescrita para infecções do trato respiratório e um estudo recente (2010) mostrou que um em oito pacientes norte-americanos obteve essa prescrição [28]. De fato, provavelmente houve mais de um bilhão de prescrições de azitromicina ao redor do mundo desde a descoberta. A toxicidade de cada uma dessas drogas não representa um grande problema. A possibilidade de toxicidade quando combinadas foi sugerida em alguns relatórios, entretanto, até onde sabemos, não foi demonstrada.

Nosso trabalho possui algumas limitações. Este é um estudo descritivo piloto conduzido em apenas 80 pacientes com doença relativamente branda e nós não conduzimos uma abordagem analítica para excluir fatores de confusão incluindo, notavelmente, a gravidade da doença. Tal abordagem está atualmente planejada em uma séria maior de pacientes em tratamento no nosso instituto.

Concluindo, nós observamos evidências benéficas da administração associada de hidroxiquina e azitromicina no tratamento da COVID-19 e uma potencial efetividade na redução precoce da infectividade. Devido a necessidade urgente de um manejo terapêutico para essa doença com drogas efetivas e seguras, e o baixo custo de ambos os medicamentos, nós acreditamos que essa estratégia deve ser ainda mais avaliada no futuro, tanto para o tratamento como cura dos pacientes em um estágio inicial antes que complicações respiratórias graves e irreversíveis se estabeleçam, e para reduzir o tempo do carreamento viral e evitando a disseminação da doença.

## **Agradecimentos**

Nós agradecemos a Christine Zandotti, Laetitia Ninove, Céline Boschi, Véronique Filosa, Marion Bechet, Ahmed Yacine Belkhir, Sébastien Cortaredona, Patrick Peretti-Watel, Pierre Verger, Yolande Obadia, e toda a equipe clínica, técnica e de paramédicos das unidades de hospitalização e laboratórios pelo seu suporte neste momento difícil.

## **Suporte Financeiro**

Este estudo foi financiado pelo Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection, o National Research Agency sob o programa << Investissements d'avenir >>, referência ANR-10-IAHU-03, o Région Provence Alpes Côte d'Azur e European funding FEDER PRIMI.

## **Legendas para as Figuras**

Figura 1. SARS-CoV-2 PCR a partir de amostras da nasofaringe ao longo do tempo. Barras pretas: número de pacientes com resultados disponíveis, barras cinzas: número de pacientes com valores de PCR Ct < 34, linha sólida: porcentagem dos pacientes com valores de PCR Ct < 34, linha tracejada: curva de regressão logarítmica.

Figura 2. Cultura de SARS-CoV-2 obtida a partir de amostras da nasofaringe ao longo do tempo. Barras pretas: número de pacientes com resultados disponíveis, barras cinzas: número de pacientes com cultura positiva, linha sólida: porcentagem de pacientes com cultura positiva, linha tracejada: regressão logarítmica da curva.

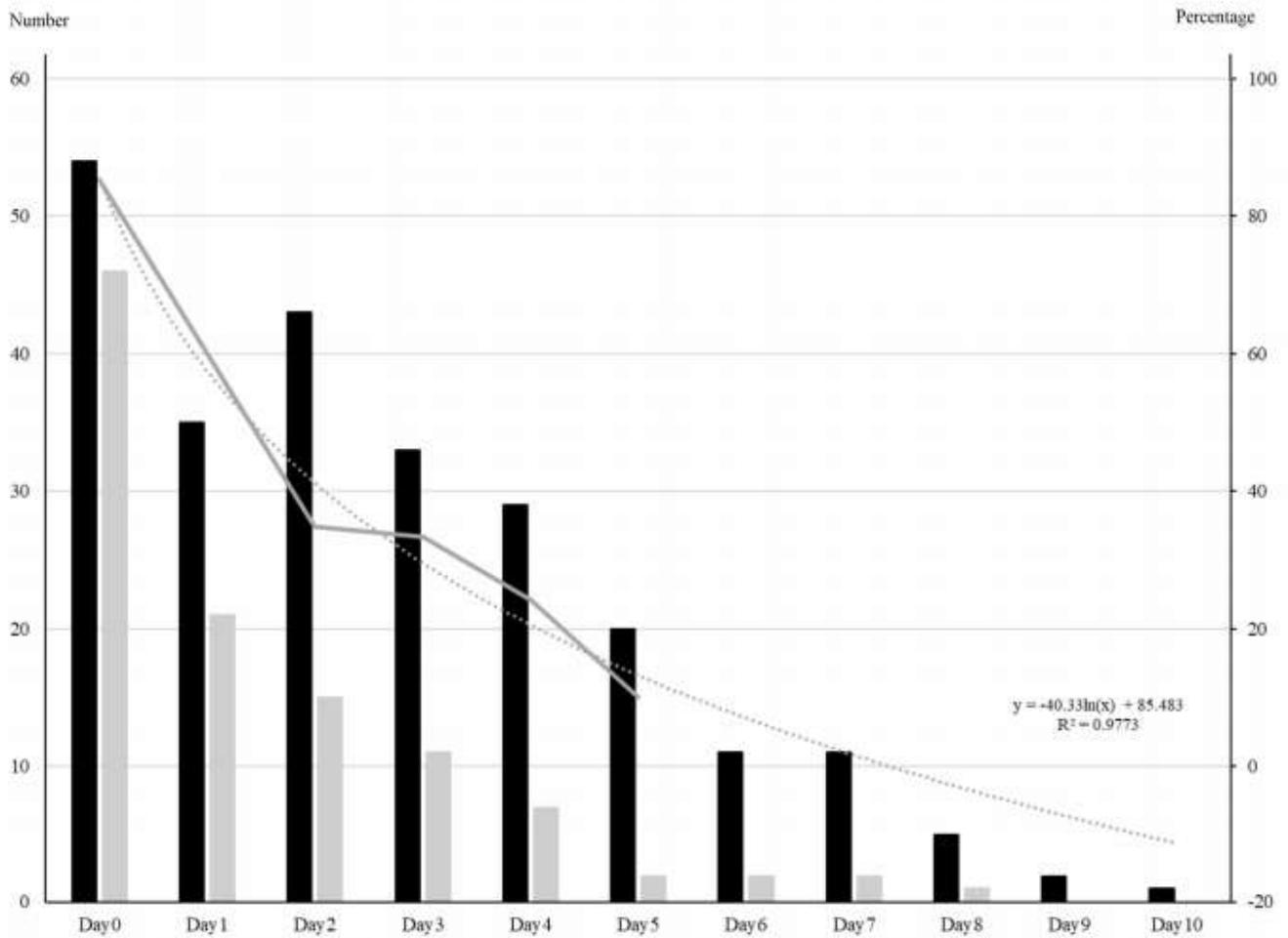


Tabela 1. Características sociodemográficas e doenças crônicas		
	N	%
<b>Idade (anos)</b>		
Mediana	52,5	
Interquartil	42	62
Mín. - Máx.	20	88

[20 – 45]	24	30,0
[45 – 50]	12	15,0
[50 – 60]	21	26,2
[60 – 70]	13	16,2
[70 – 80]	5	6,3
≥80	5	6,3
<b>Masculino</b>	43	53,8
<b>Doenças crônicas</b>		
Câncer	5	6,3
Diabetes	9	11,2
Doença arterial coronariana	6	7,5
Hipertensão	13	16,3
Doenças respiratórias crônicas	8	10,0
Obesidade	4	5,0
Tratamento imunossupressor	4	5,0
<b>Tratamento anti-inflamatório não esteroide</b>	2	2,5

<b>Tabela 2. Situação clínica na admissão</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização</b>		
Média ± DP	4,8 ± 5,6	
Mín. – Máx.	1	17
Classificação clínica		

Assintomático	4	5,0
Sintomas de infecção de vias aéreas superiores	33	41,2
Sintomas de infecção de vias aéreas inferiores	43	53,8
Febre	12	15,0
<b>Temperatura em pacientes febris</b>		
Média ± DP	38,6 ± 0,12	
Mín. – Máx.	38,5	38,8
Tosse	47	58,8
Rinite	13	16,3
<b>Escore NEWS (N = 75,5 de dados ausentes)</b>		
0 – 4 (baixo)	69	92,0
5 – 6 (médio)	4	5,3
≥ 7 (alto)	2	2,7
<b>TC pulmonar dentro de 72h da admissão</b>		
Não realizada	16	20,0
Não consistente com pneumonia	21	26,2
Consistente com pneumonia	43	53,8
<b>Carga viral na inclusão (Ct)</b>		
Média ± DP	26,6 ± 4,3	

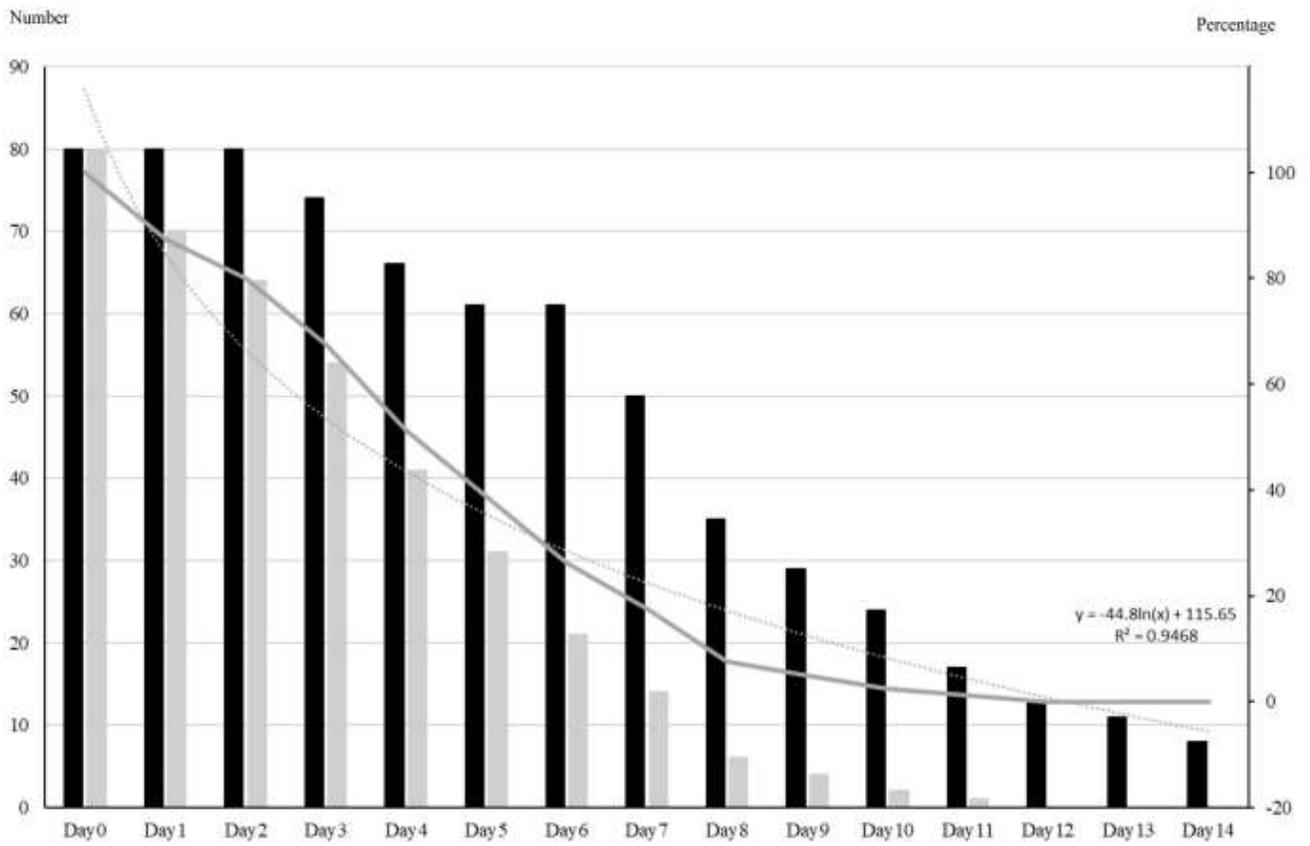
<b>Tabela 2 - Continuação</b>		
Mín. – Máx.	14	33
<b>Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento</b>		
Média ± DP	4,9 ± 3,6	
Mín. – Máx.	1	17
Tratamento iniciado no Dia 0	49	61,2

Tratamento iniciado no Dia 1	26	32,5
Tratamento iniciado no Dia 2	3	3,8
Tratamento iniciado no Dia 3	2	2,5

<b>Tabela 3. Tratamento e desfecho</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Oxigenoterapia	12	15,0
Transferidos para UTI	3	3,8
Mortes	1	1,2
Alta	65	81,2

<b>Atualmente hospitalizados:</b>		
UTI	1	1,2
Enfermaria de doenças infecciosas	13	16,2
<b>Uso de outro antibiótico</b>	18	22,5
<b>Eventos adversos possíveis:</b>		
Náusea ou vômito	2	2,5
Diarréia	4	5,0
Visão borrada*	1	1,2
<b>Tempo do início do tratamento a alta (n = 65)</b>		
Média ± DP	4,1 ± 2,2	
Min – Máx	1	10
<b>Permanência em enfermaria de doenças infecciosas (n = 65)</b>		
Média ± DP	4,6 ± 2,1	
Min – Máx	1	11
<b>NEWS score nos pacientes com alta (N = 65)</b>		
0 - 4 (baixo)	61	93,8
5-6 (médio)	4	6,2
≥ 7 (alto)	0	-

\*depois de cinco dias de tratamento



Tab. 1. Suplementar. Detalhes dos pacientes que foram transferidos para UTI ou que morreram									
Idade (anos)	Sexo	Comorbidades	Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento (dias)	Valores Ct na admissão	Tempo entre início do tratamento e transferência para UTI (dias)	Razão de transferência pra UTI	Tempo entre o início do tratamento e valor do Ct da PCR $\geq$ 34	Tempo na UTI	Desfecho
46	M	Nenhuma	16	29	1	FR > 50 irpm	3	2	voltou a enfermaria
54	M	HAS e DM	11	22	2	SARS	ainda < 34	8	voltou a enfermaria
74	H	Nenhuma	3	25	8	Hipóxia (PaO <sub>2</sub> 62 mmHg apesar de oxigenação não invasiva)	8	1	permaneceu na UTI
86	M	HAS, corticoide por 5 dias antes da admissão	5	19	7	Sem transferência para a UTI	ainda <34	0	morreu na enfermaria

## **Documento complementar 1. Contraindicações de hidroxicloroquina e azitromicina**

### **Hidroxicloroquina**

As contraindicações absolutas à hidroxicloroquina incluem hipersensibilidade conhecida à hidroxicloroquina ou cloroquina, amino-4 quinolinas, amodiaquina, mefloquina, glafenina, floctafenina, antrafenina, retinopatia, idade <6 anos, lactação, pacientes em uso de citalopram, escitalopram, hidroxina e dominezina, com risco aumentado de arritmia e torsades de pointes. Contra-indicações relativas ou casos em que não é recomendado incluem casos de porfiria hepática, hipersensibilidade à lactose, anormalidades no metabolismo da galactose, deficiência de lactase e síndrome de má absorção / intolerância digestiva devido à presença de lactose como excipiente

### **Azitromicina**

Contraindicações absolutas à azitromicina incluem hipersensibilidade conhecida à azitromicina, eritromicina, claritromicina, diritromicina, josamicina, diacetato de midecamicina, roxitromicina, telitromicina, macrolídeos, cetolídeos, everolimo, pimecrolimus, sirolimus, temsirolimo, fidaxomicina, óleo de amendoim e soja. As contraindicações também incluem colite pseudomembranosa, choque anafilático, comprometimento grave da pele, pustulose exantemática aguda, síndrome de DRESS, insuficiência hepática grave, paciente em uso de colchicina, cisaprida, di-hidroergotamina e ergotamina. O uso não é recomendado para pacientes com colestase ou que estejam em uso de bromocriptina, cabergolina, lisurida e pergolida. Não é recomendado em casos de hipersensibilidade à lactose, anormalidade no metabolismo da galactose, deficiência de lactase e síndrome de má absorção / intolerância digestiva devido à presença de lactose como excipiente.

Fonte: Theriaque: banco de dados independente de medicamentos para o bom uso de medicamentos por profissionais de saúde. Husson MC. Ann Pharm Fr. 2008 Nov-Dez; 66 (5-6): 268-77. 5. <http://www.theriaque.org>

Philippe Gautret<sup>1,2, £</sup>  
Jean-Christophe Lagier<sup>1,3, \$</sup>  
Philippe Parola<sup>1,2</sup>  
Van Thuan Hoang<sup>1,2,4</sup>  
Line Meddeb<sup>1</sup>  
Jacques Sevestre<sup>1</sup>  
Morgane Mailhe<sup>1</sup>  
Barbara Doudier<sup>1</sup>  
Camille Aubry<sup>1</sup>  
Sophie Amrane<sup>1</sup>  
Piseth Seng<sup>1</sup>  
Marie Hocquart<sup>1</sup>  
Carole Eldin<sup>1,2</sup>  
Julie Finance<sup>5</sup>  
Vera Esteves Vieira<sup>1</sup>  
Hervé Tissot Dupont<sup>1,3</sup>  
Stéphane Honoré<sup>6,7</sup>  
Andreas Stein<sup>1,3</sup>  
Matthieu Million<sup>1,3</sup>  
Philippe Colson<sup>1,3</sup>  
Bernard La Scola<sup>1,3</sup>  
Véronique Veit<sup>8</sup>  
Alexis Jacquier<sup>9</sup>  
Jean-Claude Deharo<sup>10</sup>  
Michel Drancourt<sup>1,3</sup>  
Pierre Edouard Fournier<sup>1,2</sup>  
Jean-Marc Rolain<sup>1,3</sup>  
Philippe Brouqui<sup>1,3</sup>  
Didier Raoult<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.

<sup>2</sup> Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France.

<sup>3</sup> Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marseille, France.

<sup>4</sup> Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Viet Nam.

<sup>5</sup> Assistance Publique de Marseille, Hôpital Nord, Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Aix Marseille Université.

<sup>6</sup> Service de Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille, France.

<sup>7</sup> Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marseille, France.

<sup>8</sup> Assistance Publique de Marseille, Médecine Interne, Unité de Médecine Aigue Polyvalente (UMAP).

<sup>9</sup> Department of Radiology and Cardiovascular Imaging, Aix-Marseille Université, UMR 7339, CNRS, CRMBM-CEMEREM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale-Centre d'Exploration Métaboliques par Résonance Magnétique).

<sup>10</sup> Assistance Publique de Marseille, Hôpital Timone, Cardiologie, Rythmologie, Aix Marseille Université.

\$ Trabalho igual

\* Autor correspondente: Didier Raoult

Didier.raoult@gmail.com

## Referências

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020]. 2020. Ref Type: Internet Communication
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
5. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) (accessed on March, 26th, 2020 from https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsd

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

ashboard/index.html#/bda7594740fd402  
99423467b48e9ecf6 Ref Type: Electronic  
Citation

6. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARSCoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105923. 18 18
7. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105932.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.
9. 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* 2020;6:16.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
11. Nabirothckin S, Peluffo AE, Bouaziz J, Cohen D. Focusing on the Unfolded Protein Response and Autophagy Related Pathways to Reposition Common Approved Drugs against COVID-19. *Preprints* 2020;doi: 10.20944/preprints202003.0302.v1.
12. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020.
13. Chinese Clinical Trial Registry. <http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx?title>. Ref Type: Internet Communication 19 19
14. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020.
15. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:185-8.
16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
17. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J of Zhejiang University* 2020.
18. Chen Z, Hu J, Zhang Zo, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020;https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
20. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* 2020;46:357-60.
21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25. 20 20
22. Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M et al. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infections diseases referral hospital in Marseille, France, -January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Med Infect Dis* 2020;in press.
23. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC et al. Temporal profiles of viral load in

posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet* 2020; Published on line March 23, 2020.

24. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020.
25. Chang, Mo G, Yuan X, Tao Y, Peng X, Wang F et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.

26. Mitja O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health* 2020.

27. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018;41:919-31.
28. Hicks LA, Taylor TH, Jr., Hunkler RJ. U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *N Engl J Med* 2013;368:1461-2

---

**Traduzido por<sup>1</sup>:** Bianca de Carvalho Rojo, Bianca Luiza Melo de Assis, Isadora Maria Pilati Campos

**Revisado por<sup>1</sup>:** Anna Luiza Maffessoni e Manoela Ferreira da Cruz Neta

**Supervisão<sup>2</sup>:** Rafael Lirio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.