



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: **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19**

Autores: GELERIS, Joshua; SUN, Yifei; PLATT, Jonathan; *et al.*

Publicado em: NEJM. May 7, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

Artigo original

Estudo observacional de hidroxiclороquina em pacientes hospitalizados com covid-19

Resumo

Fundamento: A hidroxiclороquina tem sido amplamente administrada a pacientes com covid-19 sem evidências robustas que apoiam seu uso.

Métodos: Nós examinamos a associação entre o uso de hidroxiclороquina e intubação ou morte em um grande centro médico na Cidade de Nova Iorque. Informações foram obtidas a respeito de consecutivos pacientes hospitalizados com covid-19, excluindo aqueles que foram intubados, morreram ou tiveram alta dentro de 24 horas depois da apresentação no departamento de emergência (linha de base do estudo). O desfecho final foi um composto de intubação ou morte em uma análise de tempo para evento. Nós comparamos os desfechos em pacientes que receberam

hidroxiclороquina com aqueles pacientes que não receberam, usando um modelo multivariável de Cox com probabilidade inversa de ponderação de acordo com o escore de propensão.

Resultados: Dos 1446 pacientes consecutivos, 70 foram intubados, morreram ou receberam alta com menos de 24 horas após a apresentação e foram excluídos da análise. Dos 1376 pacientes restantes, durante um seguimento médio de 22,5 dias, 811 (58,9%) receberam hidroxiclороquina (duas doses de 600 mg no dia 1, depois 400 mg diariamente por uma média de 5 dias); 45,8% dos pacientes foram tratados com menos de 24 horas depois da apresentação ao departamento de emergência, e 85,9% com menos de 48 horas. Pacientes tratados com hidroxiclороquina estavam mais severamente doentes no início do que aqueles que não receberam hidroxiclороquina (razão mediana da pressão parcial de oxigênio arterial para a fração de oxigênio inspirado, 223 vs. 360). No geral, 346 pacientes (25,1%) tiveram um evento final primário (180 pacientes foram

intubados, dos quais 66 morreram, e 166 morreram sem intubação). Na análise principal, não houve associação significativa entre o uso de hidroxiclороquina e intubação ou morte (taxa de risco, 1,04, intervalo de confiança de 95%, 0,82 a 1,32). Os resultados foram semelhantes em análises de sensibilidade múltipla.

Conclusões: Nesse estudo observacional envolvendo pacientes com covid-19 que foram admitidos no hospital, a administração de hidroxiclороquina não foi associada nem com uma grande redução nem com um grande aumento do risco de um desfecho composto de intubação ou morte. São necessários ensaios clínicos controlados e randomizados de hidroxiclороquina em pacientes com covid-19. (Financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde.)

Artigo

As aminoquinolinas, cloroquina e hidroxiclороquina, são amplamente utilizadas no tratamento da malária e de doenças reumáticas e têm sido sugeridas como tratamentos eficazes para a doença do coronavírus 2019 (covid-19) com base em efeitos anti-inflamatórios e antivirais.¹⁻⁴ Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration emitiu uma Autorização de Uso de Emergência em 30 de março de 2020, que permitia o uso dessas drogas em pacientes com covid-19 que não estavam envolvidos em ensaios clínicos. As diretrizes sugeriram que esses medicamentos fossem administrados a pacientes hospitalizados que tinham evidências de pneumonia,⁵ e até o momento, têm sido usados em milhares de pacientes com covid-19 aguda ao redor do mundo. No entanto, até agora, não existem estudos clínicos robustos que tenham mostrado a eficácia desses agentes para essa doença, e as informações que estão disponíveis são de pequenos estudos que não foram controlados ou de baixo poder estatístico para detectar efeitos clínicos significativos.

O relato original de hidroxiclороquina como um tratamento para covid-19 descreveu 26 pacientes que foram tratados em um estudo aberto e de grupo único que envolveu controles contemporâneos, mas não randomizados, em hospitais da França.⁶ Pacientes foram tratados com hidroxiclороquina em uma dose de 200 mg

três vezes ao dia por 10 dias. Informações desse estudo foram reportadas como mostrando a eficácia da hidroxiclороquina em reduzir a carga viral de pacientes tratados (depuração de 65,0% no dia 5 vs. depuração de 18,8% no dia 5 em pacientes não tratados). No entanto, dados de 6 pacientes que receberam hidroxiclороquina foram excluídos da análise devido à piora clínica ou perda de seguimento, o que dificulta a interpretação dos achados.

Trabalhos recentes sugerem que a hidroxiclороquina tem maior ação antiviral que a cloroquina, assim como um melhor perfil de segurança.⁷ De acordo com diretrizes clínicas desenvolvidas no nosso centro médico, a hidroxiclороquina foi sugerida como tratamento para pacientes hospitalizados com covid-19 e dificuldade respiratória, indicado por uma baixa saturação de oxigênio em repouso, durante o período em que os pacientes nesse relatório foram admitidos.

Nós examinamos a associação entre o uso de hidroxiclороquina e insuficiência respiratória em um grande centro médico que presta atendimento a um número substancial de pacientes com covid-19 na Cidade de Nova Iorque. Nossa hipótese foi de que o uso da hidroxiclороquina estaria associado com um risco menor de um desfecho composto de intubação ou morte em análises que foram ajustadas para os principais preditores de insuficiência respiratória e ponderadas de acordo com escores de propensão que avaliam a probabilidade do uso de hidroxiclороquina.

Métodos

Configuração do estudo

Nós conduzimos esse estudo no New York-Presbyterian Hospital (NYP) – Columbia University Irving Medical Center (CUIMC), um hospital quaternário de cuidados agudos no norte de Manhattan. Nós obtivemos amostras de todos os adultos admitidos que tiveram um resultado positivo de teste para o vírus SARS-CoV-2 a partir de análises de espécimes de swabs nasofaríngeos ou orofaríngeos obtidas em qualquer ponto durante a hospitalização de 7 de março a 8 de

abril de 2020. Os seguimentos continuaram até 25 de abril de 2020. Esses testes foram conduzidos pelo Departamento de Saúde do Estado de Nova Iorque até que o laboratório NYP-CUIMC desenvolveu a capacidade de teste interno com um ensaio de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em 11 de março de 2020. Pacientes que foram intubados, morreram ou foram transferidos para outra instituição dentro de 24 horas após a apresentação ao departamento de emergência foram excluídos da análise. O conselho de revisão institucional da CUIMC aprovou essa análise.

Uma orientação desenvolvida pelo Departamento de Medicina e distribuída a todos os funcionários da casa e funcionários presentes no nosso centro médico sugeriu a hidroxicloroquina como uma opção terapêutica para pacientes com covid-19 que apresentaram doença respiratória moderada a severa, a qual foi definida como saturação de oxigênio em repouso de menos de 94% enquanto respiravam ar ambiente. O regime de hidroxicloroquina sugerido foi uma dose de carga de 600 mg duas vezes no dia 1, seguida de 400 mg diariamente por 4 dias adicionais. Azitromicina em uma dose de 500 mg no dia 1 e então 250 mg diariamente por mais 4 dias em combinação com a hidroxicloroquina foi uma opção terapêutica adicional sugerida. A sugestão da azitromicina foi removida em 12 de abril de 2020 e a sugestão da hidroxicloroquina foi removida em 29 de abril de 2020. A decisão de prescrever um ou ambos os medicamentos foi deixada a critério da equipe de tratamento para cada paciente.

Pacientes recebendo sarilumab foram permitidos de continuarem com hidroxicloroquina. Pacientes recebendo remdesivir como parte de um ensaio randomizado não receberam ou completaram um curso de tratamento com hidroxicloroquina.

Fontes de dados

Nós obtivemos informações do arquivo de dados clínicos do NYP-CUIMC. Esse arquivo contém todos os dados clínicos disponíveis em todas as visitas de pacientes internados e ambulatoriais a uma das instalações da CUIMC (consulte a seção Extração de

Dados no Apêndice Suplementar, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org). Nenhuma informação foi obtida manualmente do prontuário ou de prontuários eletrônicos. Os dados obtidos incluíam detalhes demográficos dos pacientes, status do seguro, sinais vitais, resultados de testes laboratoriais, dados de administração de medicamentos, listas de histórico e atuais de medicamentos, diagnósticos históricos e atuais, anotações clínicas, deslocamento histórico de alta para internações anteriores e dados de uso de ventilador.

Variáveis avaliadas

Do armazém de dados clínicos, nós obtivemos os seguintes elementos de dados para cada paciente: idade; sexo; raça e grupo étnico relatados pelo paciente; operadora de seguros atual; primeiros sinais vitais registrados na apresentação; a razão da pressão parcial de oxigênio pela fração de oxigênio inspirado ($Pa_{O_2}:F_{O_2}$) na admissão, estimada com o uso de métodos desenvolvidos por Brown e colegas^{8,9} (ver seção Extração de Dados no Apêndice Suplementar); o primeiro índice de massa corporal registrado, calculados para a altura e peso medidos (o índice de massa corporal é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros), agrupado com base nas diretrizes para adultos do Center for Disease Control and Prevention (CDC); os primeiros testes laboratoriais registrados para pacientes internados; diagnósticos passados e atuais; tabagismo relatado pelo paciente; e base de administração de medicamentos. Detalhes das variáveis avaliadas são fornecidos no Apêndice Suplementar.

Exposição à hidroxicloroquina

Os pacientes foram definidos como recebendo hidroxicloroquina se estivessem recebendo no início do estudo ou recebida durante o período de seguimento antes de intubação ou morte. A linha de base do estudo foi definida como 24 horas após a chegada ao departamento de emergência.

Ponto final

O ponto final primário foi o tempo entre a linha de base do estudo e a intubação ou morte. Para pacientes que morreram após intubação, o momento do desfecho primário foi definido como o momento de intubação.

Análise estatística

Nós calculamos frequências bivariadas para examinar as associações entre as variáveis de pré-admissão descritas acima. Pacientes sem um evento de desfecho primário tiveram seus dados censurados em 25 de abril de 2020.

Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usados para estimar a associação entre o uso de hidroxiclороquina e o desfecho composto de intubação ou morte. Um modelo inicial de regressão multivariável de Cox incluía fatores demográficos, fatores clínicos, testes laboratoriais e medicamentos. Além disso, para ajudar a explicar a administração não aleatória de tratamento da hidroxiclороquina, nós usamos métodos de escore de propensão para reduzir os efeitos de confusão. As propensões individuais para o recebimento do tratamento de hidroxiclороquina foram estimadas com o uso de um modelo de regressão logística multivariável que incluía as mesmas covariáveis que o modelo de regressão de Cox. Associações entre o uso de hidroxiclороquina e insuficiência respiratória foram estimadas pelos modelos de regressão multivariáveis de Cox com o uso de três métodos de escore de propensão.

A análise primária usou ponderação de probabilidade inversa. Na análise ponderada por probabilidade inversa, as probabilidades previstas do modelo de escore de propensão foram usadas para calcular o peso estabilizado de ponderação de probabilidade inversa.¹⁰ Curvas de Kaplan-Meier e modelos de Cox que usaram os pesos de ponderação de probabilidade inversa foram reportados.

Nós conduzimos uma análise secundária que usou o escore de propensão e outra que incluiu o escore de propensão como uma covariável adicional. Na análise do escore de propensão, o método do vizinho mais próximo foi aplicado para criar uma amostra de controle correspondente. Análises de sensibilidade adicionais incluíram o mesmo conjunto de análises com o uso de uma linha de base de estudo diferente de 48 horas após a chegada ao departamento de emergência, assim como análises que definiram a exposição como recebimento da primeira dose de hidroxiclороquina antes apenas da linha de base do estudo. A imputação múltipla foi usada para lidar com informações ausentes, e as estimativas do modelo e os erros padrões foram calculados com as regras de Rubin.¹¹ O método de Bootstrap não paramétrico foi usado para obter intervalos de confiança pontuais de 95% para as curvas de Kaplan-Meier de ponderação com probabilidade inversa. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software R, versão 3.6.1 (R Project for Statistical Computing).

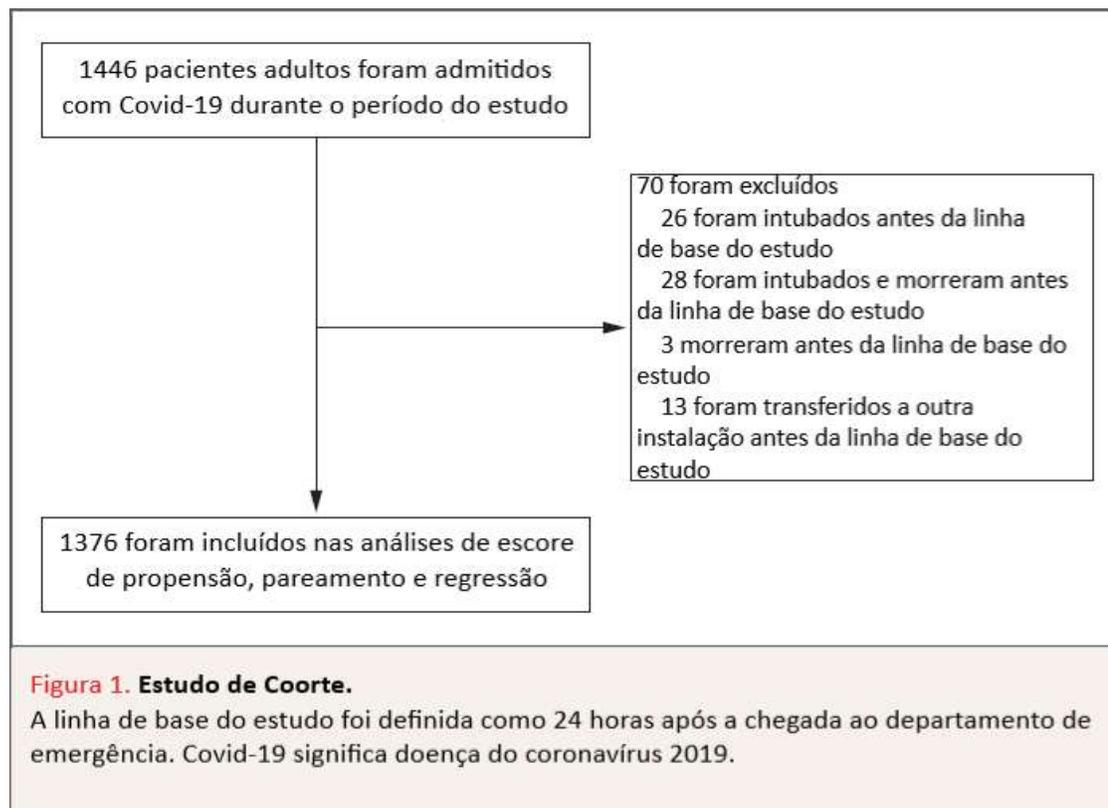


Figura 1: Adaptada de GELERIS, SUN & PLATT, *et al* (2020)

Tabela 1. Características dos pacientes que recebem ou não hidroxicloroquina, antes e depois da correspondência do escore de propensão.*

Característica	Pacientes não correspondentes		Pacientes com correspondência do escore de propensão †	
	Hidroxicloroquina (N=811)	Não Hidroxicloroquina (N=565)	Hidroxicloroquina (N=811)	Não Hidroxicloroquina (N=274)
Idade – no. (%)				
< 40 anos	80 (9,9)	105 (18,6)	80 (9,9)	28 (10,2)
40-59 anos	217 (26,8)	142 (25,1)	217 (26,8)	69 (25,2)
60-79 anos	367 (45,3)	220 (38,9)	367 (45,3)	118 (43,1)
≥ 80 anos	147 (18,1)	98 (17,3)	147 (18,1)	59 (21,5)
Sexo feminino – no. (%)	337 (41,6)	258 (45,7)	337 (41,6)	113 (41,2)
Raça e grupo étnico – no. (%)‡				
Branco não hispânico	74 (9,1)	57 (10,1)	97 (12,0)	36 (13,1)
Negro não hispânico	89 (11,0)	92 (16,3)	120 (14,8)	40 (14,6)
Hispânico	412 (50,8)	286 (50,6)	530 (65,4)	172 (62,8)
Outros	48 (5,9)	36 (6,4)	64 (7,9)	26 (9,5)
Dado ausente	188 (23,2)	94 (16,6)	0	0
Índice de massa corporal – no. (%)§				
< 18,5	13 (1,6)	13 (2,3)	18 (2,2)	7 (2,6)

18,5-24,9	147 (18,1)	98 (17,3)	184 (22,7)	53 (19,3)
25,0-29,9	224 (27,6)	157 (27,8)	279 (34,4)	96 (35,0)
Tabela 1. Continuação				
30,0-39,9	218 (26,9)	133 (23,5)	268 (33,0)	99 (36,1)
≥ 40,0	52 (6,4)	20 (3,5)	62 (7,6)	19 (6,9)
Dado ausente	157 (19,4)	144 (25,5)	0	0
Seguro – no. (%)				
Medicaid	165 (20,3)	146 (25,8)	166 (20,5)	54 (19,7)
Medicare	396 (48,8)	261 (46,2)	399 (49,2)	141 (51,5)
Sem seguro	79 (9,7)	49 (8,7)	79 (9,7)	29 (10,6)
Seguro comercial	166 (20,5)	106 (18,8)	167 (20,6)	50 (18,2)
Dado ausente	5 (0,6)	3 (0,5)	0	0
Tabagismo atual – no. (%)				
Diagnósticos passados – no. (%)	89 (11,0)	68 (12,0)	89 (11,0)	32 (11,7)
Doença pulmonar crônica ¶	146 (18,0)	105 (18,6)	146 (18,0)	49 (17,9)
Diabetes	301 (37,1)	190 (33,6)	301 (37,1)	94 (34,3)
Hipertensão	398 (49,1)	38 (6,7)	398 (49,1)	146 (53,3)
Câncer	109 (13,4)	67 (11,9)	109 (13,4)	35 (12,8)
Doença renal crônica	133 (16,4)	105 (18,6)	133 (16,4)	61 (22,3)
Transplante, infecção por HIV ou medicamentos imunossupressores	40 (4,9)	18 (3,2)	40 (4,9)	11 (4,0)
Medicamentos na linha de base – no. (%)				
Estatina	308 (38)	197 (34,9)	308 (38)	107 (39,1)
Inibidor da ECA ou BRA	236 (29,1)	142 (25,1)	236 (29,1)	85 (31,0)
Glicocorticoide sistêmico	216 (26,6)	57 (10,1)	216 (26,6)	42 (15,3)
Anticoagulante oral direto ou varfarina	76 (9,4)	47 (8,3)	76 (9,4)	24 (8,8)
Azitromicina	486 (59,9)	127 (22,5)	486 (59,9)	102 (37,2)
Outro agente antibiótico	604 (74,5)	305 (54,0)	604 (74,5)	183 (66,8)
Tocilizumab	58 (7,2)	12 (2,1)	58 (7,2)	9 (3,3)
Remdesivir	22 (2,7)	5 (0,9)	22 (2,7)	5 (1,8)
Sinais vitais iniciais – média (FIQ)				
Pressão sanguínea sistólica – mmHg	125 (111-139)	127 (111-144)	125 (111-139)	126 (110-138)
Pressão sanguínea diastólica – mmHg	75 (67-82)	76 (68-84)	75 (67-82)	74 (65-83)
Frequência cardíaca – batimentos/min	98 (86-111)	97 (83-109)	98 (86-111)	97 (84-108)
Saturação de oxigênio - %	94 (90-96)	96 (94-98)	94 (90-96)	94,5 (92-96)
Frequência respiratória – incursões/min	20 (18-22)	18 (18-20)	20 (18-22)	19,5 (18-22)
Pa _{O2} :F _{O2}	223 (160-303)	360 (248-431)	223 (160-303)	273 (185-360)
Testes laboratoriais iniciais – média (FIQ)				
D-Dímero – µg/ml	1,25 (0,76-2,28)	1,1 (0,59-2,35)	1,26 (0,76-2,29)	1,33 (0,66-2,45)
Ferritina – ng/ml	785 (420-1377)	481 (213-989)	777 (417-1370)	552 (283-1095)

Lactato desidrogenase – U/litro	414 (322-546)	333 (246-448)	412 (321-544)	370 (273-515)
Proteína C reativa – mg/litro	125 (75-199)	76 (20-150)	125 (74-199)	106 (48-183)
Tabela 1. Continuação				
Procalcitonina – ng/ml	0,21 (0,11-0,53)	0,14 (0,09-0,39)	0,21 (0,11-0,53)	0,18 (0,10-0,45)
Contagem de neutrófilos por mm ³	5,06 (3,64-7,26)	4,53 (2,72-6,81)	5,05 (3,63-7,26)	4,95 (3,20-7,30)
Contagem de linfócitos por mm ³	0,94 (0,65-1,28)	1,02 (0,64-1,47)	0,95 (0,66-1,30)	0,98 (0,68-1,37)

* ECA denota enzima conversora de angiotensina, BRA bloqueador de receptor de angiotensina, F₁₀₂ fração inspirada de oxigênio, HIV vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus), FIQ faixa interquartil, e Pa_{O2} pressão parcial de oxigênio arterial.

† Os dados dos pacientes incluídos na análise de escore de propensão correspondente foram multiplicados por imputação.

‡ Os dados sobre raça e grupos étnicos, conforme relatados pelo paciente, foram obtidos do armazém de dados clínicos.

§ O índice de massa corporal é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

¶ Doença pulmonar crônica foi definida como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou bronquite crônica.

|| Na análise de paciente não correspondente, informações sobre o nível de D-Dímero estavam faltando para 291 pacientes, sobre o nível de ferritina para 168, sobre o nível de lactato desidrogenase para 153, sobre o nível de proteína C reativa para 150, sobre o nível de procalcitonina para 121, sobre a contagem de neutrófilos para 33 e sobre a contagem de linfócitos para 33. A imputação múltipla foi usada para explicar os dados ausentes na análise de escore de propensão correspondente.

Resultados

Características da Coorte

De 1446 pacientes consecutivos com Covid-19 que foram admitidos no hospital entre 7 de março e 8 de abril, de 2020, um total de 70 pacientes foram excluídos desse estudo porque já haviam sido intubados ou morrido, receberam alta após a internação, ou foram admitidos diretamente em instalações alternativas dentro de 24 horas após a apresentação no departamento de emergência. Portanto, 1376 pacientes foram incluídos na análise (Fig.1).

Durante um acompanhamento médio de 22,5 dias, 346 pacientes (25,1%) tiveram um evento final primário (166 pacientes morreram sem serem intubados e 180 foram intubados). No momento do corte de dados em 25 de abril, um total de 232 pacientes havia morrido (66 após a intubação), 1025 haviam sobrevivido à alta hospitalar e 119 ainda estavam hospitalizados (apenas

24 dos quais não foram intubados) (Tabela S1 no Apêndice Suplementar).

Dos 1376 pacientes, 811 (58,9%) receberam hidroxiclороquina (duração média do tratamento, 5 dias) e 565 (41,1%) não. Entre os pacientes que receberam hidroxiclороquina, 45,8% a receberam nas 24 horas entre a apresentação ao departamento de emergência e o início do acompanhamento do estudo e 85,9% a receberam dentro de 48 horas após a apresentação ao departamento de emergência. O momento da primeira dose de hidroxiclороquina após a apresentação no centro médico é mostrado na Figura S3. A distribuição das características da linha de base dos pacientes de acordo com a exposição à hidroxiclороquina é mostrada na Tabela 1, ambas nas amostras sem correspondência e com escore de propensão. Na amostra sem correspondência, a exposição à hidroxiclороquina diferiu de acordo com a faixa etária, sexo, raça e etnia, índice de massa corporal, seguro, tabagismo e uso atual de outros medicamentos. Os pacientes tratados com hidroxiclороquina

apresentaram Pao2: Fio2 mais baixo no início do que os pacientes que não receberam hidroxiclороquina (mediana, 233 vs. 360 mm Hg). Além dos 27 pacientes listados na Tabela 1 que receberam remdesivir de acordo com o uso compassivo, 30 pacientes do estudo de coorte foram incluídos em estudos randomizados, cegos e controlados por placebo desse agente investigativo ou de sarilumabe.

A distribuição dos escores de propensão estimados para o recebimento de hidroxiclороquina entre os pacientes que receberam e não receberam hidroxiclороquina é mostrada na Figura S1. As razões de chances (com intervalos de confiança de 95%) para o

recebimento de hidroxiclороquina de acordo com todas as variáveis incluídas no modelo de propensão-escore são mostradas na tabela S2. A estatística C do modelo de escore de propensão foi de 0,81. Na amostra analítica combinada, 811 pacientes foram expostos à hidroxiclороquina e 274 não foram expostos. As diferenças entre as hidroxiclորquinas e as variáveis de pré-tratamento foram atenuadas nas amostras correspondentes ao escore de propensão, em comparação com as amostras não correspondentes (Tabela 2 e Fig. S2).

Tabela 2. Associações entre o uso de hidroxiclորquina e o ponto final composto de intubação ou morte na análise bruta, análise multivariável e análise de escore de propensão

Análise	Intubação ou morte
Nº de eventos/nº de pacientes em risco (%)	
Hidroxiclորquina	262/811 (32,3)
Sem hidroxiclորquina	84/565 (14,9)
Análise bruta – taxa de risco (IC 95%)	2,37 (1,84-3,02)
Análise multivariável – taxa de risco (IC 95%)*	1,00 (0,76-1,32)
Análise de escore de propensão - taxa de risco (IC 95%)	
Com ponderação de probabilidade inversa †	1,04 (0,82-1,32)
Com correspondência ‡	0,98 (0,73-1,31)
Ajustado para o escore de propensão §	0,97 (0,74-1,28)

* Mostrada é a taxa de risco do modelo multivariável de riscos proporcionais de Cox, com estratificação de acordo com sexo, doença pulmonar crônica e índice de massa corporal, e com ajuste adicional para idade, raça e grupo étnico, seguro, tabagismo atual, diagnósticos anteriores, atuais medicamentos, estatísticas vitais e exames laboratoriais na apresentação. A análise incluiu todos os 1376 pacientes.

† Mostrada é a análise primária com uma taxa de risco do modelo multivariável de riscos proporcionais de Cox com os mesmos estratos e covariáveis com ponderação inversa de probabilidade de acordo com o escore de propensão. A análise incluiu todos os pacientes.

‡ É mostrada a taxa de risco de um modelo de riscos proporcionais multivariável de Cox com os mesmos estratos e covariáveis com correspondência de acordo com o escore de propensão. A análise incluiu 1085 pacientes (811 que receberam hidroxiclորquina e 274 que não).

§ Mostrada é a taxa de risco de um modelo de riscos proporcionais multivariável de Cox com os mesmos estratos e covariáveis, com ajuste adicional para o escore de propensão. A análise incluiu todos os pacientes.

Pontos finais do estudo

Entre os 1376 pacientes incluídos na análise, o desfecho primário da insuficiência respiratória se desenvolveu em 346 pacientes (25,1%); um total de 180 pacientes foram intubados e 166 morreram sem

intubação. Na análise bruta, não ajustada, os pacientes que receberam hidroxicloroquina tiveram maior probabilidade de ter um evento final primário do que os pacientes que não receberam (taxa de risco, 2,37; IC de 95%, 1,84 a 3,02) (Tabela 2). Na análise multivariável primária com ponderação de probabilidade inversa de acordo com o escore de propensão, não houve associação significativa entre o uso de hidroxicloroquina e o ponto final primário composto (razão de risco: 1,04; IC de 95%, 0,82 a 1,32) (fig. 2). Também não houve associação significativa entre o tratamento com

azitromicina e o desfecho final composto (taxa de risco de 1,03; IC de 95%, 0,81 a 1,31).

Análises multivariáveis adicionais de escore de propensão produziram resultados semelhantes (Tabela 2). Múltiplas análises de sensibilidade adicionais, incluindo análises que usaram uma linha de base diferente 48 horas após a apresentação e análises com tratamento definido como recebimento da primeira dose de hidroxicloroquina antes da linha de base do estudo, mostraram resultados semelhantes (Tabela S3).

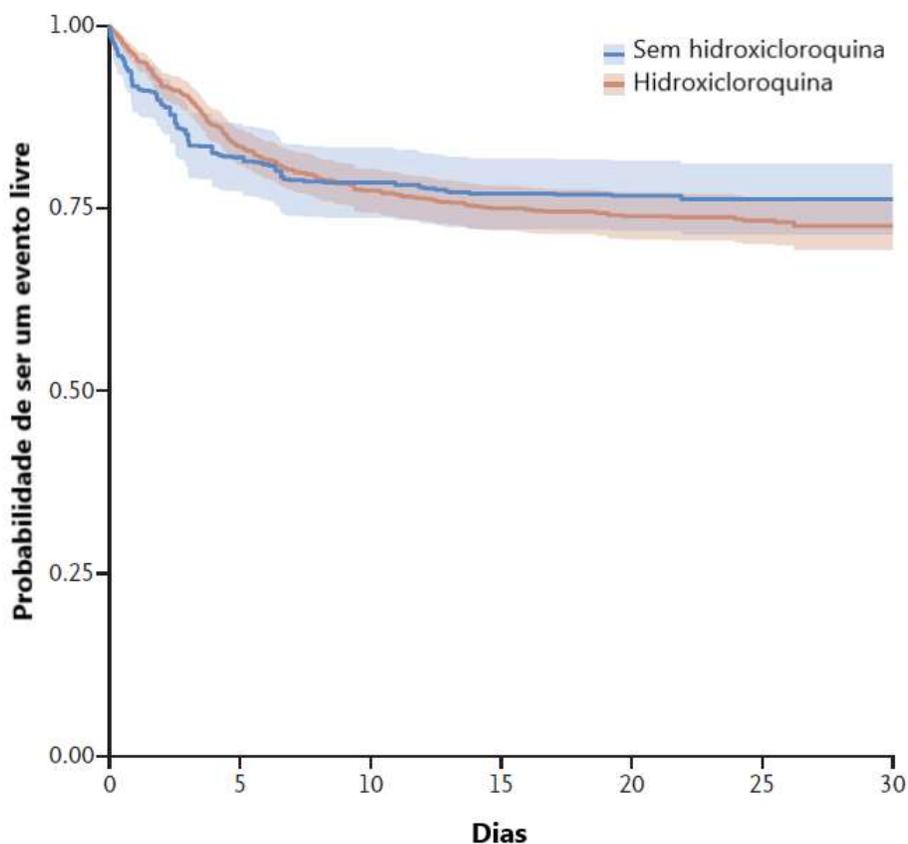


Figura 2. Liberdade do ponto final composto de intubação ou morte. As áreas sombreadas representam intervalos de confiança pontuais de 95%.

Figura 2: Adaptada de GELERIS, SUN & PLATT, *et al* (2020)

Discussão

Nesta análise, envolvendo uma grande amostra de pacientes consecutivos que foram hospitalizados com Covid-19, o risco de intubação ou morte não foi significativamente maior ou menor entre os pacientes

que receberam hidroxicloroquina do que entre os que não receberam (taxa de risco de 1,04; IC de 95%, 0,82 a 1,32). Dado o desenho observacional e o intervalo de confiança relativamente amplo, o estudo não deve ser realizado para descartar benefícios ou danos do

tratamento com hidroxicloroquina. No entanto, nossos resultados não apoiam o uso de hidroxicloroquina no momento, fora de ensaios clínicos randomizados que testam sua eficácia.

Como observamos na introdução, as conclusões de um estudo inicial que mostra um benefício da hidroxicloroquina em 26 pacientes tratados em hospitais franceses são difíceis de interpretar, dado o pequeno tamanho desse estudo, a falta de um grupo de controle randomizado e omissão de 6 pacientes da análise.⁶ Um ensaio clínico que testou duas doses de cloroquina em pacientes com Covid-19 planejou incluir 440 pacientes, mas foi interrompido após a inscrição de 81 pacientes devido ao prolongamento excessivo do QTc e uma indicação de maior mortalidade no grupo de altas doses (no qual os pacientes receberam 600 mg duas vezes ao dia por 10 dias) do que no grupo de baixa dose (no qual os pacientes receberam 450 mg diariamente por 4 dias após uma dose inicial de 450 mg administrada duas vezes no primeiro dia).¹²

Dois pequenos ensaios randomizados da China foram relatados. Os médicos em Wuhan designaram aleatoriamente 62 pacientes com doença leve ao grupo controle (no qual os pacientes podiam receber oxigênio suplementar, agentes antivirais não especificados, antibióticos e imunoglobulina, com ou sem glicocorticóides) ou ao grupo experimental (no qual os pacientes também receberam 400 mg de hidroxicloroquina diariamente). Esse relatório ainda não foi totalmente revisado por pares, mas os resultados foram publicados no site MedRxiv para comentários do público.¹³ Os investigadores relataram um tempo médio mais rápido para a recuperação clínica (resolução de febre e tosse e melhora na radiografia de tórax) no grupo experimental do que no grupo de controle. Quatro pacientes (todos no grupo controle) tiveram progressão para infecção grave. Um pequeno estudo randomizado, envolvendo 30 pacientes em Xangai, relatou resultados em pacientes tratados com 400 mg de hidroxicloroquina diariamente por 5 dias, em comparação com um grupo de controle no qual os pacientes receberam “somente tratamento convencional”.¹⁴ Este estudo mostrou que no dia 7, um

total de 86% dos pacientes no grupo tratado com hidroxicloroquina e 93% daqueles no grupo controle tiveram resultados negativos nos swabs virais da garganta. Todos os pacientes deste estudo também receberam interferon alfa em aerossol por nebulizador.

Um estudo clínico randomizado é a melhor abordagem para determinar se o benefício pode ser atribuído a qualquer intervenção terapêutica, porque esse desenho de estudo minimiza os dois principais problemas inerentes aos estudos observacionais: confusão não medida e viés. Com as abordagens analíticas que usamos neste exame de nossa coorte observacional, tentamos minimizar possíveis confusões de várias maneiras.

Na análise principal, em um modelo de regressão multivariável com ponderação de probabilidade inversa de acordo com o escore de propensão, não houve associação significativa entre o uso de hidroxicloroquina e o risco de intubação ou morte. Também realizamos uma série de análises usando várias abordagens de escore de propensão. Os resultados foram semelhantes em análises de sensibilidade múltipla. A consistência dos resultados nessas análises é tranquilizadora. Em nossa análise, ajustamos os prováveis fatores de confusão, incluindo idade, raça e grupo étnico, índice de massa corporal, diabetes, doença renal subjacente, doença pulmonar crônica, hipertensão, sinais vitais basais, Pao₂: Fio₂ e marcadores inflamatórios da gravidade de doença. Apesar desse amplo ajuste, ainda é possível que permaneça uma certa quantidade de fatores de confusão não medida. Limitações adicionais de nosso estudo incluem dados ausentes para algumas variáveis e potencial de imprecisões nos registros eletrônicos de saúde, como falta de documentação sobre tabagismo e doenças coexistentes para alguns pacientes. No entanto, usamos métodos contemporâneos para lidar com dados ausentes e minimizar o viés. Finalmente, o desenho de centro único pode limitar a generalização desses resultados.

A orientação clínica em nosso centro médico foi atualizada para remover a sugestão de que pacientes

com Covid-19 sejam tratados com hidroxicloroquina. Em nossa análise envolvendo uma grande amostra de pacientes consecutivos que foram hospitalizados com Covid-19, o uso de hidroxicloroquina não foi associado a um risco significativamente maior ou menor de intubação ou morte (taxa de risco de 1,04; IC de 95%, 0,82 a 1,32). Os resultados do estudo não devem ser tomados para descartar benefício ou dano do tratamento com hidroxicloroquina, dado o desenho observacional e o intervalo de confiança de 95%, mas os resultados não apoiam o uso de hidroxicloroquina no momento, fora dos ensaios clínicos randomizados que testam sua eficácia.

Apoiado em parte por doações (RO1-LM006910, RO1-HL077612, RO1-HL093081 e RO1-HL121270) dos Institutos Nacionais de Saúde. Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com o texto completo deste artigo em NEJM.org. Reconhecemos a dedicação, compromisso e sacrifício do pessoal, provedores e funcionários de nossa instituição durante a crise do Covid-19 e o sofrimento e a perda de nossos pacientes, bem como de suas famílias e nossa comunidade.

Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D.,

Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angelena Labella, M.D.,

Daniel Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H.,

Magdalena E. Sobieszczyk, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D.

From the Divisions of General Medicine, Infectious Diseases, and Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Medicine (J.G., J.Z., M.B., A.L., D.M., C.K., R.G.B., M.E.S., N.W.S.), the Departments of Biostatistics (Y.S.) and Epidemiology (J.P., R.G.B., N.W.S.), Mailman School of Public Health, and the Department of Biomedical Informatics (G.H.), Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia

University, and New York–Presbyterian Hospital–Columbia University Irving Medical Center (J.G., J.Z., M.B., A.L., D.M., C.K., R.G.B., M.E.S., N.W.S.) — all in New York. Address reprint requests to Dr. Schluger at the Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Irving Medical Center, PH-8 E., Rm. 101, 622 W. 168th St., New York, NY 10032, or at ns311@cumc.columbia.edu.

Referências

1. Biot C, Daher W, Chavain N, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006; 49: 2845-9.
2. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23: Suppl 1: 82-91.
3. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020 March 12 (Epub ahead of print).
4. 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* 2020 April 3 (Epub ahead of print).
5. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: interim guidance on management pending empirical evidence. April 3, 2020 (<https://www.thoracic.org/covid/covid-19-guidance.pdf>).
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, 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 March 20 (Epub ahead of print).

7. Yao X, Ye F, Zhang M, 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 March 9 (Epub ahead of print).
8. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FIO₂ from SpO₂/FIO₂ among mechanically ventilated patients in the ICU: a prospective, observational study. *Crit Care Med* 2017; 45: 1317-24.
9. Brown SM, Grissom CK, Moss M, et al. Nonlinear imputation of Pao₂/Fio₂ from Spo₂/Fio₂ among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2016; 150: 307-13.
10. Robins JM. Marginal structural models. 1998 (<https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/343/2013/03/msm-web.pdf>).
11. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: John Wiley, 1987.
12. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, 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* 2020; 3(4): e208857.
13. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>) (preprint).
14. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020 (<http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>).

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Flávia Renata Ropelatto Pires¹ e Sofia Mitsue Ishie¹

Revisado por¹: Lucas Augusto Marcon¹ e Rachel Yukie Toyama¹

Supervisão²: Dr. Eduardo Gomes

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

2. Médico urologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.