

O IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA TERAPIA PROFILÁTICA DE COVID-19

Autores: Jose Paula Silva, Ana Flávia Silva

RESUMO: A pandemia de COVID-19 tem sido um desafio e por não existirem alternativas terapêuticas, algumas práticas vêm sendo adotadas por diversos municípios do Brasil. Apesar da ausência de evidências algumas cidades adotaram profilaxias farmacológicas. Um dos casos é o município de Itajaí(SC), que realizou uma massiva distribuição do medicamento Ivermectina, com objetivo profilático. Considerando os resultados até fevereiro de 2020, observou-se que a razão de chances de letalidade da cidade foi 1.81, comparando com o estado de Santa Catarina e 1.61, comparando com a mesorregião de Itajaí(SC). Os resultados não demonstraram efetividade profilática. Sabendo que esta foi uma prática adotada em diversos municípios brasileiros, tais ações podem ter sido totalmente inócuas quando comparadas com as profilaxias já consagradas, como manter o distanciamento social, usar máscara e lavar as mãos.

Palavras chaves: Epidemiologia. Terapia profilática. Covid-19.

THE EPIDEMIOLOGICAL IMPACT OF COVID-19 PROPHYLATIC THERAPY

ABSTRACT: The COVID-19 pandemic has been a challenge and because there are no therapeutic alternatives, some practices have been adopted by several municipalities in Brazil. Despite the lack of evidence, some cities have adopted pharmacological prophylaxis. One of the cases is the municipality of Itajaí (SC), which made a massive distribution of the drug Ivermectin®, with a prophylactic objective. Considering the results until February 2020, it was observed that the odds ratio of lethality in the city was 1.81, compared with the state of Santa Catarina and 1.61, compared with the mesoregion of Itajai. The results did not demonstrate prophylactic effectiveness. Knowing that this was a practice adopted in several Brazilian municipalities, such actions may have been totally harmless when compared with the already established prophylaxis, such as maintaining social distance, wearing a mask and washing hands.

Keywords: Epidemiology. Prophylactic therapy. Covid-19.

EL IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE LA TERAPIA PROFILÁTICA COVID-19

RESUMEN: La pandemia de COVID-19 ha sido un desafío y debido a que no existen alternativas terapéuticas, algunas prácticas han sido adoptadas por varios municipios de Brasil. A pesar de la falta de evidencia, algunas ciudades han adoptado la profilaxis farmacológica. Uno de los casos es el municipio de Itajaí (SC), que realizó una distribución masiva del fármaco Ivermectina, con un objetivo profilático. Considerando los resultados hasta febrero de 2020, se observó que la odds ratio de letalidad en la ciudad era de 1,81, frente al estado de Santa Catarina y de 1,61, frente a la mesorregión de Itajaí (SC). Los resultados no demostraron eficacia profiláctica. Sabiendo que esta era una práctica adoptada en varios municipios brasileños, tales acciones pueden haber sido totalmente inofensivas en comparación con la profilaxis ya establecida, como mantener la distancia social, usar una mascarilla y lavarse las manos.

Palabras clave: Epidemiología. Terapia profiláctica. COVID-19.

INTRODUÇÃO

A pandemia do COVID-19 provocou um exórdio de preocupações, por se tratar de uma doença nova, em que tanto a epidemiologia como a terapêutica se mostraram desafiadoras.

Do início dos primeiros casos em Wuhan na China, no ano de 2019, até os dias atuais, diversos progressos foram obtidos como exemplo o desenvolvimento de vacinas com eficácia que, a médio prazo devem modificar o atual cenário da doença.

Durante os primeiros meses da pandemia, por justamente tratar de cenário desconhecido, surgiram diversas tentativas terapêuticas, visando desde a profilaxia até o tratamento.

A falta de tratamento aliada a gravidade da epidemia, provocaram uma verdadeira corrida as terapêuticas e assim surgiram os primeiros estudos avaliando a capacidade de diversas drogas.

Entre elas, o estudo mais polêmico foi um dos primeiros, que avaliou o papel da hidroxicloroquina em cargas virais, cuja amostra era formada de apenas 36 pacientes e seu desfecho era extremamente limitado.¹

Durante a pandemia estudos multicêntricos foram realizados, entre eles o ensaio clínico mundial Solidarity, que envolveu mais de 400 hospitais, em 30 países, onde foram testados alguns esquemas terapêuticos envolvendo o remdesivir®, a hidroxicloroquina®, o lopinavir® e o interferon. Os resultados demonstraram que os esquemas terapêuticos não tiveram nenhum efeito em pacientes hospitalizados com COVID-19, considerado ainda a mortalidade geral e a duração da internação hospitalar.²

No Brasil, ainda no início da pandemia, algumas associações médicas já se pronunciavam sobre a ausência de intervenções farmacológicas com resultados que justificassem a sua adoção, o que demonstravam a falta de opções terapêuticas.³

Neste cenário o primeiro tratamento que mostrou efetividade para a redução de mortalidade em pacientes com COVID-19 em estado grave com ventilação, foi a Dexametasona®, um esteroide anti-inflamatório dos anos 60, porém seus resultados se ativeram a pacientes em quadros mais graves.⁴

Com a dificuldade terapêutica e os avanços avassaladores da pandemia, alguns estudos in-vitro começam a ser referenciados como possíveis opções terapêuticas, e nestes casos exemplifica-se o uso da Ivermectina®. Um dos artigos que acabaram balizando o seu uso, foi uma meta-análise de estudos randomizados. Seus resultados apresentavam apenas uma tendência baseada apenas nas evidências de outros experimentos, porém ela não era robusta para justificar o uso e aprovação, segundo o próprio autor⁵.

Corroborando com a ausência de opções terapêuticas, a desinformação tomou conta das redes sociais, e em curto espaço de tempo inúmeras postagens invadiram a internet criando uma narrativa de possíveis tratamentos enfatizando o uso da cloroquina®, Ivermectina®, azitromicina® entre outros⁶.

Alguns municípios brasileiros, na ânsia de controlar os efeitos da pandemia, implantaram modelos de tratamentos profiláticos para o Coronavírus, apesar da ausência de evidências. Um dos casos foi o município de Itajaí (SC) que, considerou um estudo de avaliação da capacidade da Ivermectina® em impedir o vírus de entrar no núcleo celular, reduzindo provavelmente a multiplicação viral⁷.

Apesar de estudos posteriores terem demonstrado que a Ivermectina® não apresentava resultados em ensaios clínicos⁸, ou a concentração cujos resultados obtidos in-vitro eram totalmente inviáveis, devido as suas características farmacocinéticas⁹, ela foi adotada como profilática.

Contrariando as recomendações incluindo a Associação Médica Brasileira e a Sociedade Brasileira de Infectologia¹⁰, que afirmaram em nota que as evidências demonstravam que até o momento, nenhum medicamento havia apresentado eficácia na prevenção, incluindo a Ivermectina®, alguns municípios como o Itajaí (SC), chegaram a distribuir mais de 1.5 milhões de comprimidos.¹¹

Considerando os fatos, o objeto deste trabalho foi verificar se, sob o ponto de vista epidemiológico, as medidas profiláticas tiveram a capacidade de modificar os fatores como número de casos por 100 mil habitantes e letalidade em um município que adotou tal prática. No nosso artigo, o município de escolha foi Itajaí (SC), devido a adoção de um medicamento (Ivermectina®) como agente profilático a partir do início da pandemia de COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com o objetivo de comparar a letalidade e incidência de COVID-19 em municípios Brasileiros que adotaram políticas profiláticas, com demais municípios, foi escolhido o município de Itajaí (SC), por alguns motivos.

Em primeiro lugar o município adotou uma política bastante capilarizada, realizando compra do medicamento Ivermectina®, na modalidade de dispensa de licitação, através do Fundo Municipal de Saúde de Itajaí com a justificativa de atender a demanda do SUS e enfrentamento da Pandemia (Dispensa de Licitação 107/2020 FMS), adquirindo em junho de 2020, três milhões de comprimidos¹².

Considerando a população do município, segundo estimativas do IBGE, com pouco mais de 220 mil habitantes, a compra garantiria no mínimo 12 comprimidos por habitante o que pode supor, caso tenham sido utilizados, poderiam ser observados resultados na comparação com outros municípios que não adotaram tais práticas.

Os dados de mortalidade e incidência foram obtidos no portal do Ministério da Saúde, onde foram obtidos o número total de notificações de casos, número de óbitos, incidência/100 mil habitantes e letalidade¹³.

A avaliação epidemiológica foi realizada através da Razão de Chances, comparando os indicadores do município aos demais municípios do estado de Santa Catarina. Para tal foi utilizado o software Epi Info 7® de autoria do CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Para efeito de comparação o município foi comparado a microrregião de Itajaí que é formada por 12 municípios, e a mesorregião do Vale do Itajaí

RESULTADO E DISCUSSÃO

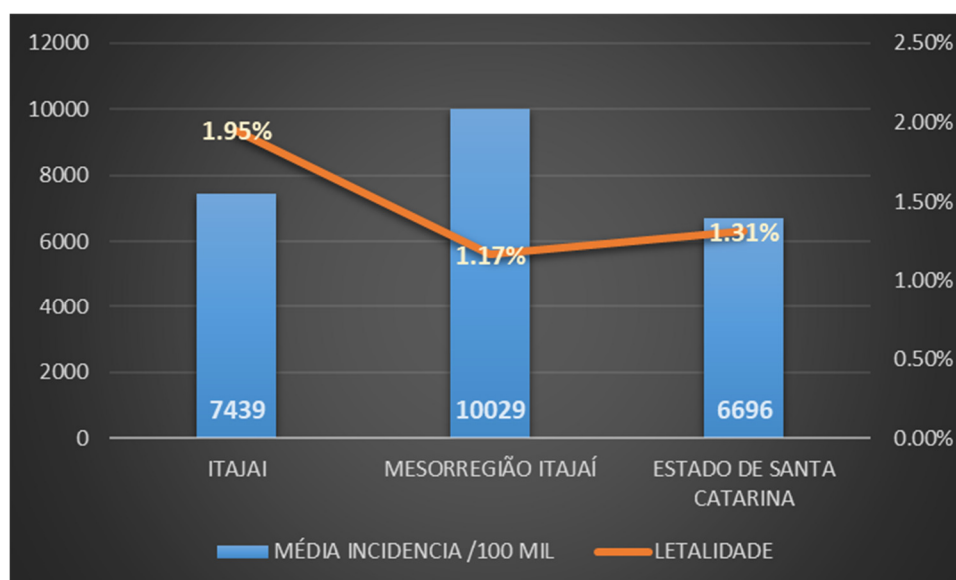
O estado de Santa Catarina segundo o IBGE foi dividido em seis mesorregiões. A cidade de Itajaí (SC) está localizada na mesorregião denominada Vale do Itajaí formada por quatro microregiões que são Rio do Sul, Blumenau, Itajaí e Ituporanga.

Por sua vez a microrregião é formada pelos municípios de Balneário Camboriú, Balneário Piçarras, Barra Velha, Bombinhas, Camboriú, Ilhota, Itajaí, Itapema, Navegantes, Penha, Porto Belo e São João do Itaperiú.

Os resultados buscaram comparar a média a incidência por 100 mil habitantes e a letalidade, em três níveis. A cidade de Itajaí e sua microrregião, sua mesorregião e o estado. Os dados de letalidade e incidência foram obtidos no site do Ministério da Saúde, na página de monitoramento de casos de COVID-19 e no site Brasil.io, um serviço independente baseado em boletins informativos e notificações de COVID-19, com os casos acumulados de 10 de fevereiro de 2020 a 15 de fevereiro de 2021.

A figura abaixo apresenta a comparação da incidência/100 mil habitantes da cidade de Itajaí com a sua região e com o estado de Santa Catarina. Em números comparativos observa-se que a média de incidência foi menor que sua região e maior que o estado de Santa Catarina. A letalidade (1,95%) porém foi a maior, comparando-se com a mesorregião (1,17%) e o estado (1,31%).

Figura 1. Comparação da média de incidência de COVID-19 e a Letalidade, em Itajaí, a mesorregião de Itajaí e o estado de Santa Catarina, até a data de 15 de fevereiro de 2021.



Notificações positivas para COVID-19	Total de notificações	População	%	Odds Ratio	(p)	IC
Itajaí	16597	206515	8,04%			
Itajaí x Microrregião	52967	475199	11,15%	0,7225	0,0001	$0,7095 \leq \mu \leq 0,7358$
Itajaí x Mesorregião	142030	1641949	8,65%	0,8346	0,0001	$0,8346 \leq \mu \leq 0,8630$
Itajaí x Santa Catarina	585236	7029390	8,33%	0,9653	0,0001	$0,9499 \leq \mu \leq 0,9809$

Óbitos COVID-19	Total de notificações	Total óbitos	%	Odds Ratio	(p)	IC
-----------------	-----------------------	--------------	---	------------	-----	----

Itajaí	16597	324	1.95%			
Itajaí x Microrregião	52967	942	1.78%	1.6106	0.0001	$1.4076 \leq \mu \leq 1.8428$
Itajaí x Mesorregião	142030	1502	1.05%	1.8628	0.0001	$1.6503 \leq \mu \leq 2.1027$
Itajaí x Santa Catarina	585236	6302	1.08%	1.8129	0.0001	$1.6196 \leq \mu \leq 2.0292$

Tabela 1. Comparação entre as notificações positivas e óbitos da cidade de Itajaí, sua mesorregião e estado de Santa Catarina, e suas respectivas razões de chances (Odds Ratio).

Os resultados apresentados na tabela 1 demonstram que a razão de chances de ocorrência de COVID-19 em Itajaí quando comparado com o estado de Santa Catarina foram praticamente a mesma (OR=0.9653), porém menor quando comparada com a região (OR=0.7225).

Porém ao comparar a letalidade a razão de chances foi quase o dobro (1,8129) quando comparado com o estado e bem superior a de sua região (1.6106).

A discussão dos resultados nesta situação deve considerar não somente a dinâmica da doença, mas alguns fatores que transformaram a pandemia em espaço curto de tempo. Inúmeros são os fatores que podem contribuir com a manutenção do quadro pandêmico, incluindo questões sociais, adesão as medidas profiláticas, questões individuais, fragilidade dos sistemas de saúde.¹⁴

Alguns trabalhos relacionados da COVID-19 no estado de Santa Catarina, mostrou um padrão característico com a maior número de casos em pessoas na faixa de 20 a 39 anos e letalidade significativa entre os idosos. As macrorregiões do Grande Oeste e Foz do Rio Itajaí foram as regiões de maior incidência¹⁵.

Com relação as medidas profiláticas o estado de Santa Catarina foi um dos primeiros a adotar medidas de restrição, que seguiram medidas consideradas rigorosas¹⁶.

Dada a estratégia adotada pelo município, pode-se considerar que a condução de isolamento aliada a uma possível profilaxia farmacológica possa ter contribuído para o maior isolamento social. Um dos pontos destacados por outros artigos justamente é sobre o papel crítico do isolamento social é a percepção de insegurança do acesso ao atendimento médico hospitalar¹⁷.

Apesar do relato do efeito antiviral in vitro da Ivermectina® as implicações relativas a dosagem bem como a ausência de ensaios clínicos randomizados não permitem atestar sua eficácia ou mesmo segurança no tratamento da COVID-19,^{9: 18}

CONCLUSÃO

A estratégia farmacológica profilática para o COVID-19, não possui sustentação em evidências científicas até o momento. O estudo do caso de um município brasileiro que adotou a profilaxia farmacológica demonstrou que tais medidas não reduziram a letalidade. No caso avaliado o risco relativo, foi de forma contrária muito maior, podendo elucidar inclusive que tal abordagem pode ter sido um fator para contribuição da letalidade que foi praticamente o dobro, quando comparada com os dados do estado. Por fim, espera-se que a abordagem profilática adotada nos municípios seja o uso de máscaras, a manutenção de distância segura e lavagem de mãos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020. ISSN 0924-8579.
- ² CONSORTIUM, W. H. O. S. T. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *New England Journal of Medicine*, 2020. ISSN 0028-4793.
- ³ FALAVIGNA, M. 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. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, p. 166-196, 2020. ISSN 0103-507X.
- ⁴ GROUP, R. C. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 2020. ISSN 0028-4793.
- ⁵ ANDREW, H. et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square*, 2021/02/15 2021. ISSN 2693-5015. Disponível em: < <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1> >.
- ⁶ SOARES, F. B. et al. Covid-19, desinformação e Facebook: circulação de URLs sobre a hidroclicloroquina em páginas e grupos públicos. *Scielo Preprints*, 2020.

- 7 CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, v. 178, p. 104787, 2020. ISSN 0166-3542.
- 8 KOTTA, S. et al. Combating the Pandemic COVID-19: Clinical Trials, Therapies and Perspectives. *Frontiers in molecular biosciences*, v. 7, p. 606393-606393, 2020. ISSN 2296-889X. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282914> >. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7705351/> >.
- 9 SCHMITH, V. D.; ZHOU, J.; LOHMER, L. R. L. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 108, n. 4, p. 762-765, 2020. ISSN 0009-9236.
- 10 AMB. NOTA RELEVANTE: Orientação da Associação Médica Brasileira e da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre vacinação e tratamento farmacológico preventivo 2021.
- 11 ITTNER, A. Itajaí distribuiu 1,5 milhão de comprimidos de ivermectina em julho, diz prefeitura: Santa 2021.
- 12 Portal da Transparência - Município de Itajaí. 2021.
- 13 BRASIL. Coronavírus Brasil 2020.
- 14 SOUZA, D. D. O. A pandemia de COVID-19 para além das Ciências da Saúde: reflexões sobre sua determinação social. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2469-2477, 2020. ISSN 1413-8123.
- 15 DE MOURA, P. H. et al. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COVID-19 EM SANTA CATARINA. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*, v. 9, n. 1, 2020. ISSN 2238-832X.
- 16 GARCIA, L. P.; DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, p. e2020222, 2020. ISSN 2237-9622. Disponível em: <
<https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200009> >.
- 17 DO ROSÁRIO COSTA, N. et al. As Medidas de Enfrentamento à Pandemia da Covid-19 no Brasil na Percepção da População Atual nas Mídias Sociais. *Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz*, sp abr, 2020.

- ¹⁸ DIAS, V. M. D. C. H. et al. Atualizações sobre Tratamento da COVID-19. *Journal of Infection Control*, v. 9, n. 2, p. 102-121, 2020. ISSN 2316-5324.