

## **O impacto do uso da colchicina na mortalidade de pacientes com COVID-19**

### **The impact of the use of colchicine on the mortality of patients with COVID-19**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-274

Recebimento dos originais: 15/05/2021

Aceitação para publicação: 16/06/2021

#### **Natália Bianca Vales Bhering**

Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, MG, Brasil

E-mail: natalia.bhering@yahoo.com.br

#### **Ahmad Kassem El Zein**

Acadêmico de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã - Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: ahd-95@hotmail.com

#### **Bruno Henrique Oliveira Silva Lopes**

Acadêmico de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã - Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: brunlopes12@gmail.com

#### **Letícia Braga Camargos**

Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME/FUNJOB

Endereço: Rua Tereza Mota Valadares, 550, Buritis - Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: leticiacamargos@gmail.com

#### **Lucas Ferreira Rezende**

Médico Generalista pelo Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH

Endereço: Rua Teodorico Martins Saldanha, 105, São Benedito - Campo Belo, MG, Brasil

E-mail: lferreirarez@gmail.com

#### **Maria Eduarda Coral Franco Rios**

Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino - UNIFAE

Endereço: Largo Engenheiro Paulo de Almeida Sandeville 15 - Jardim Santo André, São João da Boa Vista - SP, Brasil.

E-mail: dudacfrios@hotmail.com

#### **Mariana Souza Lima Gariglio**

Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH

Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685 - Buritis, Belo Horizonte, MG, Brasil.

E-mail: garigliomariana@gmail.com

#### **Marina Peloso Naves Costa**

Acadêmica de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã - Belo Horizonte, MG, Brasil  
E-mail: marina\_peloso@hotmail.com

**Marlon Miguel Bianchi de Lima**

Médico pela pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG  
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, MG, Brasil  
E-mail: bianchi.marlon@gmail.com

**Mirella Marques Freire**

Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG  
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, MG, Brasil  
E-mail: mirella5marquesfreire@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** COVID-19 é uma patologia respiratória semelhante à gripe e pode se tornar uma doença respiratória grave, ocasionando disfunção orgânica e levando ao óbito. Devido a sua propagação exagerada a OMS declarou uma “emergência de saúde pública de interesse internacional”. O objetivo deste estudo é analisar o impacto da colchicina na mortalidade de pacientes infectados pelo SARS-COV-2. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão da literatura realizada entre abril e maio de 2021, utilizando a base de dados Pubmed como fonte, buscando os descritores do DeCS: “colchicine”, “coronavírus”, “mortality” e o operador booleano “AND”. **RESULTADOS:** Foram encontrados 26 artigos publicados entre 2020 e 2021, englobando trabalhos caso-controles, metanálises, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos coorte e revisão de literatura, destes foram selecionados 10 para escrever a discussão. **DISCUSSÃO:** O uso da colchicina diminui o estado inflamatório exacerbado causado pela infecção do SARS-COV-2, reduzindo complicações e o óbito dos pacientes. Seu uso aumentou a sobrevida, reduz o tempo e a necessidade do uso de oxigenoterapia, a gravidade da doença e previne hospitalização. **CONCLUSÃO:** Os estudos demonstraram benefícios da colchicina principalmente na morbimortalidade de pacientes hospitalizados por COVID-19. No entanto, são necessários mais estudos.

**Palavras-chave:** colchicina, COVID-19, coronavírus, mortalidade, tratamento.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** COVID-19 is a respiratory pathology similar to the flu and can become a serious respiratory disease, causing organic dysfunction and death. Due to its exaggerated spread, WHO declared a "public health emergency of international interest". The objective of this study is to analyze the impact of colchicine on the mortality of patients infected with SARS-COV-2. **METHODOLOGY:** This is a literature review realized between April and May 2021, using the Pubmed database as a source, searching for the DeCS descriptors: “colchicine”, “coronavirus”, “mortality” and the Boolean operator " AND ". **RESULTS:** There were 26 articles published between 2020 and 2021, including case-control studies, meta-analyzes, randomized clinical trials, systematic reviews, cohort studies and literature review, of which 10 were selected to write the discussion. **DISCUSSION:** The use of colchicine decreases the exacerbated inflammatory state caused by the SARS-COV-2 infection, reducing complications and the death of patients. Its use has increased survival, reduces the time and the need to use oxygen therapy, the severity of the disease and prevents

hospitalization. **CONCLUSION:** Studies have shown benefits of colchicine in the morbidity and mortality of patients hospitalized for COVID-19. However, further studies are needed.

**Keywords:** colchicine, COVID-19, coronavirus, mortality, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

O coronavírus, vírus de RNA de fita simples, é um patógeno causador de doenças em humanos e animais. No final de 2019 uma nova cepa deste vírus capaz de infectar humanos foi isolada e denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-COV-2), sendo associada a surtos de pneumonias na cidade de Wuhan, na China (ROTHAN HA e SIDDAPPA NB, 2020). Com a propagação acentuada do vírus, em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o COVID-19 como uma “emergência em saúde pública de interesse internacional”, ou seja, uma pandemia (OMS, 2020).

A COVID-19 é uma patologia respiratória com ampla variedade de sintomas, podendo se demonstrar semelhante a gripe, com tosse, febre, cefaleia e fadiga, até doença respiratória grave, com disfunção orgânica, lesão cardíaca, doença renal aguda, disfunção hepática e síndrome do desconforto respiratório agudo, podendo levar a óbito. Os fatores de risco para levarem a um pior prognóstico se relacionam principalmente a idade, patologias prévias e sistema imunológico deficitário (TALEGHANI N e TAGHIPOUR F, 2021). O principal meio de transmissão deste patógeno ocorre por gotículas de secreção de muco respiratório, quando o portador fala, espirra ou tosse, e contato direto. Estas gotículas percorrem até um metro e oitenta e não permanecem no ar, sendo assim, um meio de evitar a propagação deste vírus é o uso de equipamentos de proteção, evitar aglomerações, isolamento de infectados e etiqueta respiratória (HABAS K, et al., 2020).

Desde o reconhecimento da doença até maio de 2021 aproximadamente 160 milhões de pessoas foram infectadas pela COVID-19 no mundo, com a mortalidade cumulativa em torno de 3 milhões (OMS, 2021). No Brasil, segundo maior país em número de mortes pela doença, a letalidade é de 2,9% (BRASIL, 2021). É sabido que nos casos graves da doença há uma resposta imunológica exacerbada e na tentativa de modular esta, inúmeros medicamentos com potencial inibidor de resposta inflamatória estão sendo pesquisados desde o início da pandemia, como hidroxicloroquina, tocilizumabe, ivermectina e colchicina.

A colchicina é uma droga que possui atividades anti-inflamatória e anti-fibrótica utilizada rotineiramente no tratamento e prevenção de gota, bem como da febre familiar do mediterrâneo (FMF). Também tem sido usada em outras doenças, incluindo doença de

Behçet, pericardite, doença arterial coronariana e outras condições inflamatórias e fibróticas. O mecanismo de ação deste medicamento ainda não foi totalmente esclarecido, mas, resultados atuais sugerem que a colchicina desregula várias vias inflamatórias e modula a imunidade inata. Assim, existem muitos usos terapêuticos potenciais para a colchicina ou seus análogos. (VITIELLO A, et al., 2021). Sendo assim, o objetivo deste estudo é analisar o impacto do uso da colchicina na mortalidade dos pacientes infectados pelo vírus SARS-COV-2 por meio de uma revisão da literatura.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, a qual foi realizada através de pesquisa na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed). A busca deu-se através da utilização dos descritores inseridos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): "colchicina"; "coronavírus", "mortalidade". Foi utilizado o operador booleano "AND" entre as combinações. Os critérios de inclusão foram artigos relacionados aos descritores selecionados, publicados entre os anos de 2017 e 2021 (últimos 5 anos). Os critérios de exclusão abrangem relatos de casos, estudos que não utilizaram a colchicina como tratamento para a COVID-19, estudos não que não incluíram a mortalidade como desfecho e aqueles não realizados com humanos. Foram encontrados 26 artigos e, após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 20 artigos para leitura completa, sendo que destes, 10 artigos foram selecionados para a confecção desta revisão narrativa de literatura.

## 3 RESULTADOS

Para análise e discussão do tema foram selecionados 10 artigos, seguindo os critérios estabelecidos para pesquisa. Os 8 estudos de maior relevância estão apresentados na tabela a seguir, correspondendo a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo. Esses trabalhos consistem em três estudos caso-controle, duas metanálises, duas revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados, um estudo de coorte, e uma revisão de literatura. Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais entre 2020 e 2021. As subcategorias analisadas foram títulos, autores, ano de publicação e metodologia, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos sobre o uso da colchicina em pacientes com COVID-19: título, autores, ano de publicação e metodologia.

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Metodologia</b>
Reduced mortality in COVID-19 patients treated with colchicine: Results from a retrospective, observational study	MANENTI, L; et al.	2021	Estudo de Caso-Controle
Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19	SALAH, H M e MEHTA, J L.	2021	Metanálise
Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome	SCARSI, M; et al.	2020	Estudo de Caso-Controle

Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis	HARIYANTO, TI; et al.	2021	Revisão Sistemática e Metanálise
Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial	LOPES, MI; et al.	2021	Ensaio Clínico Randomizado
A Case Control Study to Evaluate the Impact of Colchicine on Patients Admitted to the Hospital with Moderate to Severe COVID-19 Infection	SANDHU, T; et al.	2020	Estudo Caso-Controlle
Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients With COVID-19	BRUNETTI, L; et al.	2020	Estudo de Coorte Prospectivo
Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019	DEFTEREOS, SG; et al.	2020	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Autoria própria, 2021.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A COVID-19 é uma moléstia que pode variar em sua forma de apresentação, demonstrando-se como quadros autolimitados, infecções respiratórias leves, pneumonias graves, falências orgânicas e podendo culminar em óbitos. Ao entrar em contato com o hospedeiro o SARS-COV-2 ativa o sistema imune inato destruindo barreiras epiteliais, acionando o sistema complemento e receptores toll-like. Em casos de maior gravidade, há resposta imunológica excessiva, com aumento de citocinas pró-inflamatórias, que super estimulam genes inflamatórios, levando a uma “tempestade de citocinas” (MADRID-GARCÍA A, et al., 2021).

Em pacientes que se apresentam com quadros exacerbados há descrição da elevação sérica de alguns marcadores, como Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8), sendo estes relacionados à resposta inflamatória anormal e consequente pior prognóstico (MANENTI L, et al., 2021). Esta resposta imune pode ser explicada pelo envolvimento de inflamassomas, plataformas proteicas que após diferentes estímulos se agregam ao citosol, sendo no COVID-19 mais envolvido o inflamassoma NLRP3. Por meio desta resposta excessiva ocorre inflamação do sistema respiratório, induzindo insuficiência respiratória, e outras complicações orgânicas (BROZ P e DIXIT VM, 2016).

O SARS-CoV-2 estimula a ativação do sistema imune do paciente pela infecção. Principalmente pacientes com fatores de risco como, idosos, portadores de doença cardíaca, pulmonar, neurológica e imunossuprimidos estão mais susceptíveis a uma estimulação exagerada do sistema imune. As células que deveriam atacar o vírus começam a atacar também células normais do pulmão, coração, rins e fígado gerando uma falência múltipla de órgãos levando o paciente ao óbito (BRASIL, 2021).

### 4.2 MECANISMO DE AÇÃO DA COLCHICINA NA COVID-19

A colchicina é uma droga prescrita principalmente para doenças autoimunes e inflamatórias, sendo mais utilizada atualmente para o tratamento e prevenção de crises de gota em quadros de hiperuricemia. Todos os mecanismos exatos de ação ainda não são completamente compreendidos e permanecem sob investigação ativa. Tem entre os mecanismos farmacológicos a atuação em diversas vias da inflamação, como a neutralização

do inflamassoma NLRP3, com potencial para reduzir as interleucinas envolvidas no processo inflamatório (ANGELIDIS C, et al., 2018).

Essa medicação atua se ligando a proteína tubulina, distorcendo a formação e polimerização dos microtúbulos, o que altera a organização, divisão e sinalização celular, assim como o processo de transporte, quimiotaxia e adesão endotelial dos neutrófilos. A formação e ativação do inflamassoma NLRP3 também depende da polimerização dos microtúbulos, o que explica a atuação da medicação na neutralização desse complexo proteico. Outro mecanismo de atuação da Colchicina é a inibição da produção de TNF-alfa pelos macrófagos e a expressão dos seus receptores no endotélio, afetando assim a resposta imune (SCHLESINGER N, et al., 2020).

Quando um medicamento é aprovado para uma determinada função, isso não implica que esta função seja a única proposta pelo medicamento. É possível realizar outros estudos que implicarão numa nova função diferente da inicial proposta pelo medicamento como, ampliar o uso desse medicamento para outras faixas etárias, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença. Quando um medicamento é empregado nessas situações descritas é denominado o uso off label do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta na bula (BRASIL, 2021).

Como a replicação e transporte do coronavírus dentro das células depende da interação com os microtúbulos, acredita-se que a colchicina poderia também impedir a progressão da infecção pelo vírus. Por todos esses mecanismos de atuação da colchicina, essa medicação vem sendo utilizada de forma off-label em quadros de COVID-19, necessitando ainda de mais ensaios clínicos randomizados para comprovar tal benefício (SCHLESINGER N, et al., 2020). Esse uso off-label da medicação consiste na sua prescrição pelo profissional de saúde em situações clínicas que não constam nas indicações da bula, e que ainda não foram registradas e reconhecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2021)

#### 4.3 IMPACTO DO USO DA COLCHICINA NA MORTALIDADE DOS PACIENTES COM COVID-19

Níveis elevados de D-dímero em pacientes com COVID-19 estão relacionados com pior prognóstico e maior ocorrência de eventos tromboembólicos. Em um ensaio clínico randomizado realizado com 105 pacientes hospitalizados infectados pelo coronavírus, o grupo em uso da colchicina teve menor elevação do D-dímero sérico em relação ao grupo



controle (DEFTEREOS SG, et al., 2020). Este resultado foi corroborado por uma coorte prospectiva, em que também se notou uma redução significativa dos marcadores inflamatórios, dentre eles o D-dímero (SANDHU T, 2020). Nesse sentido, a colchicina pode apresentar um possível efeito antitrombogênico e estar relacionada com a diminuição da ocorrência de eventos tromboembólicos secundários à infecção pelo COVID-19 (DEFTEREOS SG, et al., 2020).

O estudo de caso-controle, retrospectivo, de Manenti L et al. (2021) avaliou 141 pacientes com COVID-19 (83,7% hospitalizados), dos quais 70 fizeram uso de colchicina, apresentando mortalidade bruta cumulativa de 21 dias de 7,5% no grupo colchicina e 28,5% no grupo controle ( $P=0,006$ ; razão de risco ajustada: 0,29 [IC 95%: 0,09 a 0,67]). Neste mesmo período ocorreu melhora clínica em 40% dos pacientes em uso de colchicina e em 26,6% dos pacientes do grupo controle (taxa de melhora relativa ajustada: 1,80 [IC 95%: 1,00 a 3,22]). Em 7% dos pacientes o uso do medicamento foi interrompido por efeitos colaterais transitórios (diarréia ou erupções cutâneas).

Corroborando com o estudo anterior, Scarsi M et al. (2020) avaliou 122 pacientes internados com COVID-19 tratados com colchicina *versus* 140 pacientes tratados com protocolo padrão hospitalar (hidroxicloroquina e/ou dexametasona e/ou lopinavir/ritonavir) e demonstrou-se melhor taxa de sobrevivência em comparação ao padrão hospitalar em 21 dias de acompanhamento (84,25 [SE=3,3%] vs 63,6% [SE=4,1%],  $p = 0,001$ ). Um menor risco de morte foi associado ao tratamento com colchicina (HR = 0,151 [IC 95% 0,062 a 0,368],  $p<0,0001$ ). Foram demonstrados efeitos colaterais diarreicos em 7,4% dos pacientes, necessitando de redução de dose.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2021, com 8 artigos, avaliou 5.778 pacientes internados, dos quais 2.668 receberam colchicina como tratamento. Foram divididos em dois subgrupos que analisaram os casos graves [OR 0,44 (IC 95% 0,31-0,63),  $p<0,00001$ ] e a mortalidade pela COVID-19 [OR 0,43 (IC 95% 0,32-0,58),  $p <0,00001$ ]. Ambos apresentaram efeitos benéficos e houve redução significativa quando iniciado de 3 a 6 dias do início dos sintomas ou da admissão hospitalar (HARIYANTO TI, et al., 2021). Salah HM e Mehta JL (2021), também por meio de uma metanálise, avaliaram a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica em 48,3% dos doentes que receberam o medicamento. Os pacientes que fizeram uso da colchicina apresentaram uma mortalidade de 3,2% enquanto aqueles que não receberam 8,3% [RR 0,62; IC (0,48-0,81);  $I^2=22\%$ ]. O risco

de iniciar ventilação mecânica não atingiu significância estatística [RR 0,75; IC (0,45-1,25);  $I^2 = 57\%$ ].

Em estudo de coorte, prospectivo, de Sandhu T et al. (2020) avaliou o impacto do uso de colchicina em pacientes em regime hospitalar acometidos pela COVID-19 na forma moderada a grave. Pacientes internados em andares distintos do Bronx Care Hospital Center na cidade de Nova York foram comparados. O grupo de pacientes que recebeu colchicina apresentou menor mortalidade em comparação ao grupo controle (49,1% versus 72,9% P:0,002). Além disso, os usuários de colchicina manifestaram uma menor taxa de intubação (52,8 versus 73,6%, P: 0,006) e maior taxa de alta hospitalar (50,9% versus 27,1%, P: 0,002) em comparação com grupo controle.

Reforçando o estudo supracitado, Brunetti L et al. (2020); realizou um estudo de coorte combinado com escore de propensão em um único centro, incluindo todos os pacientes com COVID-19 internados em um hospital comunitário entre 1º de março de 2020 e 30 de maio de 2020. Foi definido como desfecho primário a morte hospitalar dentro de 28 dias. Este estudo demonstrou que houve três mortes (9,1%) no grupo de colchicina contra onze (33,3%) no grupo de tratamento padrão (odds-ratio, 0,20; intervalo de confiança de 95%, 0,05 - 0,08; p: 0,023) no final dos 28 dias de acompanhamento. Apesar de ambos os estudos supracitados demonstrarem benefícios do uso da colchicina na redução de mortalidade em pacientes hospitalizados, os autores ressaltaram que mais ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários.

Um ensaio clínico randomizado mostrou a maior estabilidade clínica e menor ocorrência de complicações durante dez dias de internação dos pacientes em tratamento com colchicina (97%) em relação ao grupo controle (83%). Entre os pacientes do grupo controle, uma pessoa necessitou de ventilação não invasiva (VNI), cinco foram intubados e conduzidos por ventilação mecânica durante pouco tempo antes do falecimento e um evoluiu a óbito após parada cardiorrespiratória na enfermaria. Já no grupo de pacientes em uso de colchicina, apenas um precisou de ventilação mecânica invasiva e faleceu na UTI pouco tempo depois (DEFTEREOS SG, et al., 2020).

Já Lopes MI et al (2021), por meio de um estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, demonstrou que a inclusão da colchicina no tratamento de quadro moderado a grave de COVID-19 resultou em redução do tempo de oxigenoterapia suplementar e de hospitalização. Contudo, tendo em vista que dentre os 75 pacientes

analisados houveram poucos casos de mortes, não foi possível comprovar-se que o uso da colchicina tenha resultado em redução da mortalidade.

Uma revisão sistemática compreendendo 10 metanálises e um total de 12.200 artigos, foi apresentado dois ensaios clínicos randomizados mostrando desfechos em pacientes com COVID-19 e o uso da colchicina. Dentre eles, o primeiro estudo mostrou uma melhora na sobrevida em 10 dias (97% vs 83%,  $P = 0,03$ ), um período de sobrevida livre de eventos mais longo (21 [SD 0,31] vs 19 [0,83] dias,  $P = 0,03$ ) e uma menor incidência de deterioração em três semanas (2% vs 14%; OR 0,11, IC de 95% 0,01 a 0,96;  $P = 0,046$ ) (HAN YJ, et al; 2021).

No Brasil também foram realizados estudos para avaliar a eficácia do uso da colchicina em pacientes com COVID-19. Um desses estudos demonstrou que pacientes com uso de colchicina tiveram um tempo mais curto do uso de oxigênio para terapia suplementar (3,0 [IQR 1,5-6,5] vs 7,0 [3,0-8,5] dias,  $P = 0,02$ ), menor proporção de participantes que necessitavam de oxigênio suplementar no sétimo dia (6 % vs. 39%,  $P = 0,01$ ), um menor tempo de internação hospitalar (6,0 [IQR 4,0-8,5] vs. 8,5 [5,5-11,0] dias,  $P = 0,03$ ) e menor taxa de hospitalização (53% vs. 78% no dia 5; 6% vs. 17% no dia 10;  $P = 0,01$ ) 71 (HAN YJ, et al.; 2021).

É importante ressaltar que a Associação Médica Brasileira (AMB), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), se posicionaram de forma contrária ao uso de medicações para o tratamento precoce da infecção por COVID-19 (AMB, 2021; SBI, 2020; SBPT, 2021). E segundo o boletim de março de 2021 do Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19 (CEM COVID\_AMB) não há evidências científicas para o uso de hidroxicloroquina/cloroquina, ivermectina, nitazoxanida, azitromicina e colchicina na prevenção, tratamento nas fases iniciais ou nas fases mais avançadas da infecção por coronavírus (AMB, 2021). O único consenso está no uso de corticosteróide e anticoagulação profilática em pacientes hospitalizados com necessidade de O<sub>2</sub> suplementar (SBI, 2020).

No o que diz respeito ao uso da Colchicina em pacientes com COVID-19 leve, na Revisão Sistemática e Metanálise realizada por Hariyanto TI et al. (2021), foi observado que a colchicina usada em nível ambulatorial, conseguiu prevenir a hospitalização e reduzir a gravidade da doença. De acordo com este estudo, apenas um em cada nove pacientes foi internado em hospitais após a administração da colchicina oral. Além disso, em um estudo caso controle (97% vs. 83%,  $P = 0,03$ ) comparando o uso da colchicina com o placebo, pode

ser observado também uma maior taxa de sobrevivência dos pacientes, livres de qualquer seqüela em 10 dias e houve uma menor incidência de queda do estado geral em três semanas (2% vs. 14%; OR 0,11, IC de 95% 0,01 a 0,96; P = 0,046) (HAN YJ, et al., 2021).

#### 4.4 DOSE DA COLCHICINA USADA NA COVID E O TEMPO DE TRATAMENTO

A via de administração da colchicina é apenas oral e sua absorção ocorre no intestino delgado, principalmente no jejuno e íleo, e posteriormente se acumula nos tecidos. Sua absorção oral é rápida, com tempo máximo de 2 horas, porém é incompleta, com a biodisponibilidade de 25 a 50%. Pôde-se observar o início de sua ação 24 horas após a ingestão. A meia-vida desta droga em pacientes sem nenhuma comorbidade é de 9 horas, em contrapartida, em pacientes com insuficiência renal, é cerca de 24 horas. É importante salientar que a colchicina não penetra o tecido cerebral, o músculo cardíaco e o músculo esquelético (SCHLESINGER N, et al., 2020).

Segundo o estudo realizado por Lopes MI et al (2021). a dose administrada em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave foi de 0,5 mg três vezes ao dia, durante 5 dias e depois reduzida à 0,5 mg duas vezes ao dia nos seguintes 5 dias, totalizando um tempo de tratamento de 10 dias. Para pacientes com peso  $\geq 80$  kg a primeira dose administrada foi de 1,0 mg, enquanto em portadores de Doença Renal Crônica, foi utilizado 0,25 mg três vezes ao dia por 5 dias. Após este período a dose foi mantida, alterando-se apenas sua posologia que passou a ser de 2 vezes ao dia pelos 5 dias seguintes, independentemente do peso corporal. Diante da utilização dessa posologia, obtiveram-se resultados promissores em relação ao uso do oxigênio suplementar. (LOPES MI, et al., 2021).

Vale ressaltar que os pacientes do estudo GRECCO-19 realizado por Deftereos SG et al. (2020) receberam uma dose total de 5,0 mg de colchicina nos primeiros 5 dias, enquanto no estudo realizado por Lopes MI et al. (2021) os pacientes receberam 7,5 ou 8,0 mg, ambos neste mesmo período. Essa diferença de dosagem  $\geq 50\%$  neste intervalo de tempo explica a redução do PCR sérico e justifica a melhor evolução do grupo na qual foi administrado uma dose maior da medicação, demonstrando que há uma provável relação dose dependente na redução do PCR sérico dos pacientes com COVID-19.

Quando se compara o uso da Colchicina em outras doenças, nota-se uma diferença tanto em relação à dose quanto à posologia. No tratamento de crise aguda de gota, a Food and Drug Administration aprova a utilização de 1,2 mg, seguida de 0,6 mg uma hora após a

primeira ingestão, totalizando 1,8 mg por dia. Entretanto, a dose utilizada para prevenção do surto é de 0,6 mg uma ou duas vezes, com dose máxima de 1,2mg/dia. Em relação à dosagem deste medicamento para tratamento da FMF, a indicação varia de 1,2mg até 2,4mg (SCHLESINGER N, et al., 2020). No que diz respeito ao custo, o medicamento é bastante acessível, no Brasil a faixa de preço varia de 10 a 20 reais, 30 comprimidos.

#### 4.5 EFEITOS ADVERSOS DO USO DA COLCHICINA

Em relação aos efeitos adversos da colchicina encontrados na literatura, o principal é a diarreia. O estudo realizado por SCARSI M et al. (2020) relata que a dosagem da colchicina foi reduzida de 1 mg para 0,5 mg em somente nove pacientes (7,4%) devido ao quadro de diarreia, o restante dos participantes não tiveram nenhum outro efeito adverso. Um outro estudo de Deftereos SG et al. (2020) mostrou eventos adversos semelhantes, a diarreia foi significativamente mais acentuada no grupo da colchicina do que no grupo controle (25 pacientes [45,5%] vs 9 pacientes [18,0%];  $P = 0,003$ ), no entanto o quadro diarreico foi autolimitado e somente em 2 casos (3,6%) tiveram que suspender a medicação.

Em um ensaio clínico randomizado duplo cego também relatou efeitos adversos que corroboram os trabalhos anteriores, com o aparecimento de uma diarreia nova ou agravada mais frequente no grupo intervenção 17% vs 6% no grupo placebo, estudo ressalta também que nenhum paciente sofreu desidratação e a diarreia foi controlada com prescrição de um agente antissecretor, por exemplo, racecadotril (LOPES MI, et al., 2021).

Já no estudo Manenti L et al., (2021), dois pacientes tiveram que interromper o uso da colchicina devido a erupções cutâneas e outros 2 pacientes devido a diarreia. Sendo considerado um medicamento com boa segurança, devido a poucos eventos adversos e de baixa gravidade relatados. No entanto, Imazio M e Nidorf M (2021) relatam que a colchicina possui um estreito índice terapêutico, sem distinção clara entre dose não tóxica, tóxica e letal, devendo, portanto, ser usada com cautela.

#### 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde o início da Pandemia por COVID-19 várias medicações com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores vem sendo testadas para o controle da infecção pelo coronavírus, principalmente no sentido de prevenir e tratar a resposta inflamatória exacerbada e desordenada do sistema imune, relacionada à maior gravidade da doença. Nesse contexto, a colchicina vem ganhando destaque nas pesquisas devido a sua ação anti-

inflamatória e possível efeito antiviral, a sua boa acessibilidade e a sua segurança. Os estudos encontrados na literatura demonstraram benefícios da colchicina principalmente na morbimortalidade de pacientes hospitalizados por COVID-19, prevenindo desfechos mais graves e complicações da infecção. Porém, ainda faltam mais ensaios clínicos randomizados para confirmar tal eficácia e, assim, ocorrer o reconhecimento desses benefícios pelas entidades de saúde em todo o mundo. É importante ressaltar que foram encontrados estudos que ainda estão em curso ou que ainda não foram publicados, indicando atualizações em breve sobre o assunto.

## REFERÊNCIAS

- ANGELIDIS, C. et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. **Current pharmaceutical design**, v. 24,6, p. 659-663, 2018
- BRASIL. Associação Médica Brasileira. Boletim 02/2021: Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19 (CEM COVID\_AMB). São Paulo, **AMB**, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos. **Brasília**, 2021.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Infectologia. Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19. São Paulo: SBI, 2020.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia sobre o Colapso em Manaus e Tratamento Preventivo e Precoce da COVID-19. Brasília, **SBPT**, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. 2021.
- BROZ, P., DIXIT, VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. **Nat Rev Immunol**. V. 7, P. 407-20, 2016.
- BRUNETTI, L. et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients With COVID-19. **J Clin Med**, v. 9, n. 9, 2020.
- DEFTEREOS, S. G. et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 6, 2020.
- HABAS, K. et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert review of anti-infective therapy**, v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.
- HAN, Y. J. et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of *in vitro*, *in vivo*, and clinical trials. **Theranostics** vol. 11,3, p. 1207-1231. 1 Jan. 2021.

HARIYANTO, T. I. et al. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Clin and Experim Pharm and Physiology**, 2021.

IMAZIO, M., NIDORF, M. Colchicine and the heart. **Eur Heart J**, v. 221, 2021.

LOPES, M. I. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **RMD open**, v. 7,1, 2021.

MADRID-GARCÍA, A. et al. Influência da prescrição de colchicina nas admissões hospitalares relacionadas ao COVID-19: uma análise de sobrevivência. **Avanços terap em doenças musculoesqueléticas**, v.. 13 , 2021.

MANENTI, L. et al. Reduced mortality in COVID-19 patients treated with colchicine: Results from a retrospective, observational study. **PLoS One**, v. 16, n. 3, 2021.

OMS. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. **WHO**, 2020.

OMS, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. **WHO**, 2021.

SALAH, Husam M.; MEHTA, Jawahar L. Meta-analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. **American Journal of Cardiology**, v. 145, p. 170-172, 2021.

SANDHU, T. et al. A Case Control Study to Evaluate the Impact of Colchicine on Patients Admitted to the Hospital with Moderate to Severe COVID-19 Infection. **Can J Infect Dis Med Microbiol**, v. 2020, 2020.

SCARSI, M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 79, p. 1286-1289, 2020.

SCHLESINGER, N.; FIRESTEIN, B. L.; BRUNETTI, L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. **Curr Pharmacol Rep.**, v. 18, p. 1-9, 2020.

ROTHAN, H. A., SIDDAPPA, N. B. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, v. 109, P. 102433, 2020.

TALEGHANI, N., FARIBORZ, T. Diagnóstico de COVID-19 para controlar a pandemia: uma revisão do estado da arte. **Journ Biossensores e bioeletrônica**, v. 174, p. 112830, 2021.

VITIELLO A, Ferrara F. Colchicine and SARS-CoV-2: Management of the hyperinflammatory state. **Respir Med**, v. 178, p. 106322, 2021.