



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde



NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 42/2020 - SESA

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR COVID-19 – V3

Diante do rápido avanço da pandemia e do número de publicações sobre o tema não existem estudos robustos e com desenho que gerem alto impacto acerca do arsenal farmacoterapêutico contra o SARS-CoV-2. Esse agente requer uma atenção peculiar porque, além da alta transmissibilidade, tem apresentado complicações pulmonares e extra-pulmonares.

Esse documento tem como objetivo propor recomendações para o tratamento específico de COVID 19 e suas complicações.

Convém enfatizar que os tratamentos antimicrobianos devem ser oferecidos precocemente nos casos graves e admitidos com SRAG. Deverão seguir as diretrizes de cada serviço de saúde, de acordo com a disponibilidade atual de fármacos. Nos casos onde há suspeita de infecção relacionada à assistência à saúde, a antibioticoterapia deverá seguir também protocolos institucionais, sendo baseados na microbiota (ou perfil de sensibilidade) local.

SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES E DOS SEUS JULGAMENTOS

Intervenção	Benefício ¹	Risco ²	Custo ³	Acesso ⁴	Evidência ⁵	Recomendação
Tratamento farmacológico da COVID-19						
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina)	o	++	\$	✓✓	++oo baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) + Azitromicina	o	++	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Lopinavir/ritonavir	o	+	\$	✓	++oo baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Oseltamivir	o	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓↓ Contra o uso (forte)
Tocilizumabe	o	+	\$\$\$	✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Glicocorticosteroides	o	++	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Heparina em doses de anticoagulação	o	++	\$\$ ⁶	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Condições associadas à COVID-19						
Oseltamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco)	+	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↑ A favor do uso (fraca)
Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados)	+	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↑↑ A favor do uso (forte)
Antibacterianos (profilático)	o	o	\$	✓✓	+ooo muito baixa	↓ Contra o uso (fraca)
Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana)	++	o	\$	✓✓	Não avaliada	↑↑ A favor do uso

Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19: AMIB, SBI e SBPT.

Elaboração: 18 de maio de 2020

¹ Benefício clínico – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

² Risco – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

³ Custos diretos – \$: custos baixos; \$\$: custos moderados; \$\$\$: custos elevados. Avaliação qualitativa, considerando sistema público e saúde suplementar, com base em preços aferidos pelo Painel de Preços do Ministério da Economia, Banco de Preços em Saúde, tabela CMED e preços habituais praticados em mercado.

⁴ Acesso - ✖: indisponível; ✓: disponibilidade limitada no contexto brasileiro, seja do insumo, seja de profissionais com experiência no seu uso; ✓✓: boa disponibilidade no contexto brasileiro

⁵ Evidência avaliada de acordo com o GRADE. Níveis de confiança na evidência: ++++ alto; +++ moderado; ++oo baixo; +ooo muito baixo

⁶ Para custos, considerada anticoagulação terapêutica com heparina de baixo peso molecular, implicando em maiores custos.

Figura 1. Sumário das recomendações terapêuticas. Fonte: AMIB, 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, 2020.

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA COVID 19 E características DAS DROGAS:

Fármaco	Características	Posologia recomendada	Observações
Difosfato de cloroquina (cp de 150 mg)	Tem ação imunomodulatória e antiinflamatória que poderia contribuir como opção terapêutica em infecções virais.	Dose de ataque: 450 mg 2x ao dia (900mg de ataque) Próximos 4 dias (2º, 3º, 4º e 5º dias): 450 mg 1x ao dia (450mg/dia)	Prolongamento do intervalo QT, exigindo monitoramento periódico do paciente. Cardiotoxicidade pode ser potencializada se associada à Azitromicina. Atenção para possibilidades de impregnação macular em uso prolongado e discrasias sanguíneas Diarreias são frequentes
Hidroxicloroquina (cp de 400 mg)	Derivado mais hidrossolúvel da cloroquina com características farmacológicas semelhantes à molécula original, porém menos tóxica. Em relação a cloroquina, tem vantagem de ser menos cardiotóxica (prolongamento do intervalo-QT)	Dose de ataque: 400 mg 2x ao dia (800mg de ataque) Próximos 4 dias (2º, 3º, 4º e 5º dias): 400 mg 1x ao dia (400mg/dia) Crianças até 60 kg: <ul style="list-style-type: none"> • Dose de ataque: 7,5 mg/kg, 12/12 horas, no 1º dia • Dose de manutenção: 7,5 mg/kg, 1 vez ao dia, por 4 dias 	Prolongamento do intervalo QT, exigindo monitoramento periódico do paciente. Cardiotoxicidade pode ser potencializada se associada à Azitromicina. Atenção para possibilidades de impregnação macular em uso prolongado e discrasias sanguíneas Diarreias são frequentes

Tabela 1: Resumo de doses e característica das principais drogas até agora utilizadas no manejo da COVID-19

• CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA

Por que considerar apenas em pacientes graves ou críticos?

Até a data da publicação desta guia terapêutica a maioria das evidências, incluindo a publicação conjunta das três sociedades mais envolvidas na atual síndrome (Infectologia, Pneumologia-Tisiologia e Terapia intensiva), demonstram baixos níveis de evidências em relação ao benefício do uso destas medicações, e a maioria delas em pacientes hospitalizados. Além da falta de benefícios, há uma correlação com efeitos adversos, principalmente cardiovasculares (arritmias). Com base nisso, ela não deve ser utilizada de forma rotineira como profilaxia ou tratamento de doentes ambulatoriais. Nos casos graves ou críticos ela pode ser considerada após discussão multiprofissional e acordo do paciente/familiares, uma vez que é um tratamento sem evidências e ainda experimental

- **Casos graves:** PaO₂/FiO₂ <300; mais de 50% de acometimento do parênquima pulmonar na tomografia de tórax; SpO₂ <93% em ar ambiente ou frequência respiratória > 30.
- **Casos críticos:** SRAG com choque distributivo e outras disfunções exacerbadas.

➤ **Avaliação inicial e monitoramento.**

- Realizar ECG antes do início da droga e acompanhar durante toda internação o intervalo QT (ECG 12/12 horas durante o tratamento)

Antes de iniciar o esquema de cloroquina, associado ou não à azitromicina realizar eletrocardiograma (ECG) preferencialmente em derivação DII para cálculo do QTc:

1. QTc > 460ms: Avaliar com cautela o risco benefício

Manter Mg > 2,0 e K > 4,5 mEq/L

Atenção aumentada em associação com macrolídeos (eritromicina, claritromicina e azitromicina). Evitar uso concomitante de beta bloqueadores e antidepressivos, principalmente tricíclicos.

CORTICOTERAPIA (DEXAMETASONA OU METILPREDNISOLONA)

- Considerando que há em fases mais avançadas da doença superposição de síndromes pulmonares no curso da doença, a corticoterapia pode ser considerada em casos específicos após 10º dia dos sintomas e quando descartadas infecções bacterianas em atividade.
- Nos casos em que o paciente tiver critérios para síndrome hemofagocítica, considerar fortemente o uso do corticoide.
- Os pacientes que usam corticoide para condições de base devem ter a medicação prescrita conforme a necessidade habitual.

Onde monitorar?	Medicações sintomáticas?	Oseltamivir	Terapia antimicrobiana	Terapia adjuvante com cloroquina ou hidroxicloroquina
Casa	●	✗	●	✗
Casa* ou Hospital*	✓	✗	●	✗
Casa* ou Hospital*	✓	●	●	✗
Hospital ou UTI	✓	✓	✓	✗
Hospital ou UTI	✓	✗	●	●
UTI	✓	✓	✓	●
UTI	✓	✗	●	●
Não se aplica	●	✗	✗	✗

Quando considerar:

Oseltamivir: Pacientes do grupo de risco para influenza grave: cardiopatias, pneumopatias, nefropatias, hemoglobinopatia, imunodepressão, diabetes, obesidade, puerpério/gestantes.

Cloroquina e Hidroxicloroquina: vide texto no documento.

Antimicrobianos: se sintomas sugestivos de pneumonia, casos graves ou sem possibilidade de descartar infecção bacteriana (considerar os protocolos locais)

Figura 2. Orientações de manejo dos pacientes suspeitos ou confirmados de SARS-CoV-2

Critérios de síndrome hemofagocítica – pelo menos 5 de 8.

1. Febre > 5 dias
2. Esplenomegalia
3. Citopenia (pelo menos bicitopenia)
4. Hipertrigliceridemia (≥ 250) ou hipofibrinogenemia ($< 1,5\text{g/L}$)
5. Ferritina > 500 ng/mL
6. Evidência de hemofagocitose em aspirado de medula
7. Ausência ou baixos níveis de atividade de NK-cell
8. Aumento de receptor solúvel de CD25 ($>2400\text{U/L}$)

Figura 3: Critérios de diagnóstico da síndrome hemofagocítica

Anticoagulação

- A anticoagulação profilática deve ser mantida conforme os protocolos locais em pacientes sem SRAG;
- Quando deve ser considerada anticoagulação diferenciada:
 - Pacientes com hipoxemia refratária e D-dímero $> 6\text{x}$ o limite normal ou com perspectiva de atingir esse valor conforme a curva de elevação (Anticoagulação plena);
 - Na ausência de D-dímero, usar o escore de coagulopatia induzida pela sepse (ISTH SIC ≥ 4 pontos) (anticoagulação plena)
 - Nos pacientes com hipoxemia refratária, mas sem alterações em D-dímero ou ISTH SIC, há possibilidade de utilizar doses de 40mg 12/12 hrs ou 1mg/kg 1x/dia.

Vitória, 21 de maio de 2020.

Obs: Fica revogada a NOTA TÉCNICA COVID-19 Nº 25.20 - Tratamento Farmacológico V2.

Comissão hospitalar da COVID-19

Bil Randerson Bassetti - Médico Infectologista

Thiago de Melo Costa Pereira - Farmacêutico

Albano Siqueira Muniz Teixeira da Silva – Médico Intensivista

Gabriel Vieira Rangel Pereira – Médico Intensivista

Sílvio José Santana – Médico de Família e Comunidade

Laís Coelho Caser – Médico de Família e Comunidade

Jetele Del Bem Seleme Piana (Presidente da Associação Capixaba de Medicina de Família e Comunidade)

REFERÊNCIAS:

Doshi P. The elusive definition of pandemic influenza. *Bull World Health Organ.* 2011 Jul 1;89(7):532-8. doi: 10.2471/BLT.11.086173. PubMed PMID: 21734768; PubMed Central PMCID: PMC3127275.

Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006 Aug;12(4):294-304. Review. PubMed PMID: 16912357.

FDA, 2017. Reference ID: 4047416. Acesso em 20/03/2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf

Abdel-Hamid H, Oddis CV, Lacomis D. Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve.* 2008 Sep;38(3):1206-10. doi: 10.1002/mus.21091. PubMed PMID: 18720511.

Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0. eCollection 2020. PubMed PMID: 32194981; PubMed Central PMCID: PMC7078228.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32205204.

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Março de 2020. Acesso em 31/03/2020. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf>

New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey; Toshiaki Iba, Marcello Di Nisio, Jerrold H Levy, Naoya Kitamura, Jecko Thachil; Iba T, et al. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046 1

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy; Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun; *J thromb Haemost*; 27 mar 2020; 10.1111/jth.14817

Falavigna M et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação Brasileira de Terapia Intensiva, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Management of Persons with COVID-19 – NIH Covid Treatment Guidelines. Update 12 April – disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>

Antithrombotic Therapy Patients with COVID-19 - NIH Covid Treatment Guidelines. Update May – disponível em: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>

Marini JJ, Gattinon L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*, 2020

Rosemberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*, 2020.