



GOVERNO DO ESTADO
DO ESPÍRITO SANTO
Secretaria da Saúde



NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 09/2020 – SESA/GS

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR COVID-19

Mesmo diante do rápido avanço da pandemia gerada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) pelo mundo, ainda pouco se sabe sobre o arsenal farmacoterapêutico contra o coronavírus. Esse agente requer uma atenção peculiar porque além da alta transmissibilidade exige altas demandas de internação principalmente em pacientes idosos e com comorbidades, predispondo a um possível colapso dos sistemas de saúde, especialmente os setores de terapia intensiva.

Apesar da falta de tratamentos com robusta base científica, alguns fármacos vêm ganhando destaque na comunidade científica, seja na tentativa de inibir a replicação viral inibindo a RNA polimerase (remdesivir), na contenção da replicação viral pela inibição de proteases (lopinavir/ritonavir) ou até pelo possível bloqueio da endocitose viral, resultando em falha no transporte adicional de virions por meio do aumento do pH lisossomal (cloroquina/hidroxicloroquina; Liu et al., 2020). Recentemente, um estudo realizado na França demonstrou efeitos benéficos na redução da carga de COVID-19 em 5 (cinco) dias em 6 (seis) pacientes tratados com uma associação de hidroxicloroquina com o macrolídeo azitromicina (utilizado no estudo para evitar a coinfeção bacteriana) (Gautret et al., 2020).

Como ainda não há vasta evidência científica para indicar os tratamentos de primeira linha, esse documento tem como objetivo alinhar possíveis indicações de terapias adjuvantes **nos casos graves de infecção pelo coronavírus** no contexto da pandemia.

Convém enfatizar que os tratamentos antimicrobianos devem ser oferecidos precocemente nos casos graves e admitidos com SRAG seguindo as diretrizes de cada serviço de saúde, de acordo com a disponibilidade atual de fármacos, principalmente naqueles casos onde há suspeita de infecção relacionada à assistência à saúde, devendo ser baseado na microbiota (ou perfil de sensibilidade) local.

Objetivos do tratamento:

- Tentar antecipar o processo de cura (clínica e/ou virológica);
- Tentar reduzir o tempo de ventilação mecânica;
- Tentar reduzir possíveis sequelas e morbimortalidade a longo prazo geradas pela reação inflamatória.

<p align="center">Formas Leves (sem indicação de internação)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem terapia específica • Isolamento do paciente infectado e dos familiares • Hidratação, uso de antipiréticos/analgésicos (paracetamol ou dinirona) 	<p align="center">Formas Graves, sintomáticas (casos suspeitos ou confirmados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicação de internação em ambiente de enfermaria • Oxigenoterapia suplementar • Oseltamivir 75 mg (2x ao dia) por 5 dias • nos casos de exclusão da hipótese de Influenza, descontinuar 	<p align="center">Formas Críticas (casos graves, com indicação de internação em UTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Com ou sem ventilação mecânica • Implementação das Terapias farmacológicas* (vide abaixo)
---	---	--

Drogas disponíveis para uso e suas características:

Fármaco	Características	Posologia recomendada	Observações
Difosfato de cloroquina (cp de 150 mg)	Tem atividade <i>in vitro</i> contra diversos vírus, incluindo Coronavirus. Tem ação imunomodulatória e anti-inflamatória que poderia contribuir como opção terapêutica em infecções virais.	Dose de ataque: 450 mg 2x ao dia Próximos 4 dias: 450 mg 1x ao dia	Com azitromicina, pode ser cardiopéssica (prolongamento do intervalo QT), exigindo monitoramento do paciente. Atenção para possibilidades de oftalmopatias e discrasias sanguíneas.
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 cardiopéssica (prolongamento do intervalo-QT).	Dose de ataque: 400 mg 2x ao dia Próximos 4 dias: 400 mg 1x ao dia	Com azitromicina, pode ser cardiopéssica (prolongamento do intervalo QT), exigindo monitoramento do paciente. Atenção para possibilidades de oftalmopatias e discrasias sanguíneas.
Azitromicina (cp de 250 e 500 mg) Suspensão de 600 mg/15mL	Antimicrobiano da classe dos macrolídeos, indicado no tratamento inicial de pacientes com pneumonia bacteriana comunitária. Além de sua ação antimicrobiana, tem efeitos imunomodulatórios já explorados em pacientes com DPOC e outras patologias dermatológicas com alguma eficácia. Apresentou efeito potencializador contra o COVID-19 em pesquisa clínica na França (Gautret et al., 2020).	Contra o COVID-19, sugere-se que seu uso esteja associado à hidroxicloroquina. Dose de ataque: 500 mg 1x ao dia Próximos 4 dias: 250 mg 1x ao dia	Com cloroquina ou hidroxicloroquina pode ser cardiopéssica (prolongamento do intervalo QT), exigindo monitoramento do paciente.
Oseltamivir (cápsulas de 30, 45 e 75mg)	Antiviral (inibidor da neuraminidase). Tem um alto potencial no tratamento de infecções por Influenza A e B, entretanto sem ação contra o COVID-19. Logo, uma vez afastada infecção por Influenza, esse tratamento deve ser descontinuado.	Acima de 40Kg: 75 mg, 2x ao dia 5 dias	Em pacientes nefropatas, deve-se corrigir a dose. <60mL/min: 30 mg, 1 x ao dia Sob Hemodiálise: 30mg após a sessão.

Doses indicadas para crianças:

1) Hidroxicloroquina

Crianças até 60 kg:

- 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

Crianças acima de 60 kg

- Utilizar doses preconizadas para adulto

2) Azitromicina

Crianças até 50 kg

- Dose 10 mg/kg por 5 dias
- Sem dose de ataque

Crianças acima de 50 kg

- Utilizar doses preconizadas para adulto

3) Oseltamivir

Faixa Etária		Posologia
Criança menor de 1 ano de idade	0 a 8 meses	3 mg/kg, 12/12 horas, 5 dias
	9 a 11 meses	3,5 mg/kg, 12/12 horas, 5 dias
Criança maior de 1 ano de idade	≥ 15 kg	30 mg, 12/12 horas, 5 dias
	> 15 a 23 kg	45 mg, 12/12 horas, 5 dias
	> 23 a 40 kg	60 mg, 12/12 horas, 5 dias
	> 40 kg	75 mg, 12/12 horas, 5 dias

Orientação de tratamento:

Os pacientes que forem atendidos com sinais de SRAG devem receber esquema antimicrobiano associado ao tratamento de influenza até que uma provável etiologia seja estabelecida.

Nos pacientes que já estão internados e evoluem com piora clínica que exija início de antibióticos, seguir a recomendação local de tratamento baseado no perfil de sensibilidade e utilizando drogas com espectro para bactérias multirresistentes.

Ceftriaxona 2g EV 1x/dia + Azitromicina 500mg EV 1x/dia **ou** Claritromicina 500mg 8/8 horas

Ou

Levofloxacina 750mg EV 1x/dia

Mais

Oseltamivir 75mg VO 12/12 horas

E

Nas formas críticas de COVID-19, considerar a associação esquemas adjuvantes, evitando atrasos no tratamento.

1. Quem considerar o uso da Cloroquina ou hidroxicloroquina?

a. Pacientes com indicação de internação na terapia intensiva, preferencialmente antes da intubação.

i. Sinais de falência respiratória (esforço, FR: > 30imp; em crianças pode ocorrer batimento de aletas nasais, presença de tiragem de fúrcula e intercostal; aumento da frequência respiratória segundo a faixa estaria descrita na tabela abaixo.

Menores 2 meses	2 a 11 meses	1 a 4 anos	Acima de 5 anos
FR ≥ 60 irpm	FR ≥ 50 irpm	FR ≥ 40 irpm	FR ≥ 20 irpm

ii. Hipoxemia (SpO₂: <93% em ar ambiente ou necessidade de pelo menos 5L/min para manter >93%)

b. Pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG)

i. PaO₂/FiO₂: <300

ii. SpO₂/FiO₂: <315

Observação: ponderar necessidade em pacientes com histórico de arritmias cardíacas.

Pré-tratamento e monitoramento.

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 ≥ 500ms: Avaliar com cautela o risco benefício;
2. Mulheres: QTc ≥ 470 e <500; Homens: QTc: ≥ 480 e < 500: Aguarde o início, avalie eletrólitos (K > 4; Mg > 2) e avaliar outras drogas com potencial aumento no QT antes de iniciar;
3. Mulheres: QTc < 470; Homens: QTc: < 480: Considerar a prescrição.

Na situação 3, reavaliação em 48, 72 e 96 horas com avaliação de arritmologista se necessário. Reavaliar manutenção do tratamento se QTc >500 ms ou aumento de 60 ms.

Nas situações 1 e 2, caso a droga seja prescrita, reavaliar o paciente com 4, 24, 48, 72 e 96 horas com avaliação de arritmologista se necessário. Reavaliar manutenção do tratamento se QTc >500 ms ou aumento de 60 ms.

2. Quando considerar o uso da Azitromicina no contexto da infecção viral?

a. Associado a cloroquina ou hidroxicloroquina nos pacientes com SRAG;

b. No momento em que o tratamento for empírico na entrada do paciente à emergência, a azitromicina tem papel fundamental na cobertura de agentes atípicos que eventualmente causem pneumonia comunitária grave.

Se o paciente já estiver em uso de Azitromicina como antimicrobiano, manter a droga. Se o paciente estiver em uso de Claritromicina, trocar por Azitromicina.

3. Quando usar o oseltamivir?

- a. Nos pacientes com indicação hospitalização (em UTI ou unidade de internação) por síndrome gripal sem etiologia definida;
- b. Nos pacientes com indicação hospitalização (em UTI ou unidade de internação) por síndrome gripal onde seja isolado vírus influenza;

Observação: *Nos pacientes onde for excluído influenza (pela metodologia de RT-PCR) essa medicação deve ser descontinuada ou não iniciada.*

4. Quando ponderar o início das medicações acima, mesmo com as indicações descritas:

- a. Pelas reações adversas, principalmente naqueles pacientes com alguma arritmia cardíaca prévia;
- b. Pacientes com indicação de internação em UTI para ventilação mecânica invasiva (VMI) cujo prognóstico pela literatura vigente já seja desfavorável (geralmente pacientes com >80 anos, principalmente com comorbidades associadas);
- c. Pacientes em cuidados paliativos;
- d. Alergia a qualquer uma das medicações acima.

Essas medicações não devem ser utilizadas como profilaxia, nas formas leves ou graves sem indicação de terapia intensiva sob risco de reações adversas potencialmente graves frente a benefícios ainda não bem estabelecidos pela literatura.

Uso de corticoides:

- Não há evidência científica até o momento que corrobore o uso de corticoterapia exclusivamente para o tratamento de COVID-19;
- A corticoterapia sistêmica deve obedecer às suas indicações tradicionais de uso para manejo de doenças em que se faz necessária, como DPOC, Asma, doenças reumatológicas e hematológicas;
- Não há evidência até o momento de que a corticoterapia inalatória indicada para os pacientes com Asma moderada ou Grave deva ser suspensa.;
- Em pacientes que necessitem de pulsoterapia, seu uso deverá ser adiado até o devido controle da infecção por COVID-19 e/ou outras infecções associadas, a menos que surja nova evidência científica para o contrário;
- As indicações de uso no paciente crítico devem seguir as mesmas recomendações dos *guidelines* de manejo de sepse.

Uso da anticoagulação como medida terapêutica:

- Não há evidência científica até o momento que corrobore o uso de anticoagulação de maneira sistematizada exclusivamente para o tratamento de COVID - 19;
- Entretanto, baseado em uma relação fisiopatológica e na experiência adquirida da anticoagulação nos pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD) na sepse, tem-se aventado a possibilidade de utilizar a anticoagulação como terapia em pacientes com COVID -19 em algumas situações altamente individualizadas.

- **Quando ponderar usar anticoagulação em pacientes com COVID-19:**
 - A. D-dímero com valores acima de 6x o valor de referência;
 - B. SIC* score > ou igual (não sei fazer o sinal) a 4 (SIC ocorre em anexo);
- A anticoagulação deverá sempre ser ponderada devido aos riscos elevados de sangramento com a terapia;
- Todos os pacientes com sangramento ativo e/ou recente, com plaquetopenia o/ou qualquer distúrbio de coagulação não é apto a receber terapia de anticoagulação, mesmo se preencher os critérios de indicação acima.

ANEXO: *Escore diagnóstico de coagulopatia induzida pela sepse (SIC):

Categoria	0	1	2
Tempo de protombina - parâmetro INR	<1,3	1.3 - 1.4	>1.5
Plaquetas	>151 mil	150 - 100 mil	<99 mil
SOFA 4 itens (cardio, hepático, renal,0 respiratório)	0	1	>1

Bil Randerson Bassetti

Thiago de Melo Costa Pereira

Albano Siqueira Muniz Teixeira da Silva

Gabriel Vieira Rangel Pereira

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