



NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 25/2020 – SESA/GS

RECOMENDAÇÃO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR COVID-19 – V2

Mesmo diante do rápido avanço da pandemia ainda pouco se sabe sobre o arsenal farmacoterapêutico contra o SARS CoV 2. Esse agente requer uma atenção peculiar porque, além da alta transmissibilidade, tem apresentado morbidade elevada que culmina em grande demanda de internação e risco de colapso dos sistemas de saúde.

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, embora com pequena amostragem de pacientes (seis), demonstrou efeitos benéficos do uso da associação de hidroxicloroquina com azitromicina na redução da carga de SARS CoV 2 em 5 dias, (Gautret et al., 2020).

Esse documento tem como objetivo propor um guia de recomendações para o tratamento específico de COVID 19.

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.

Formas de apresentação clínica e estratificação:

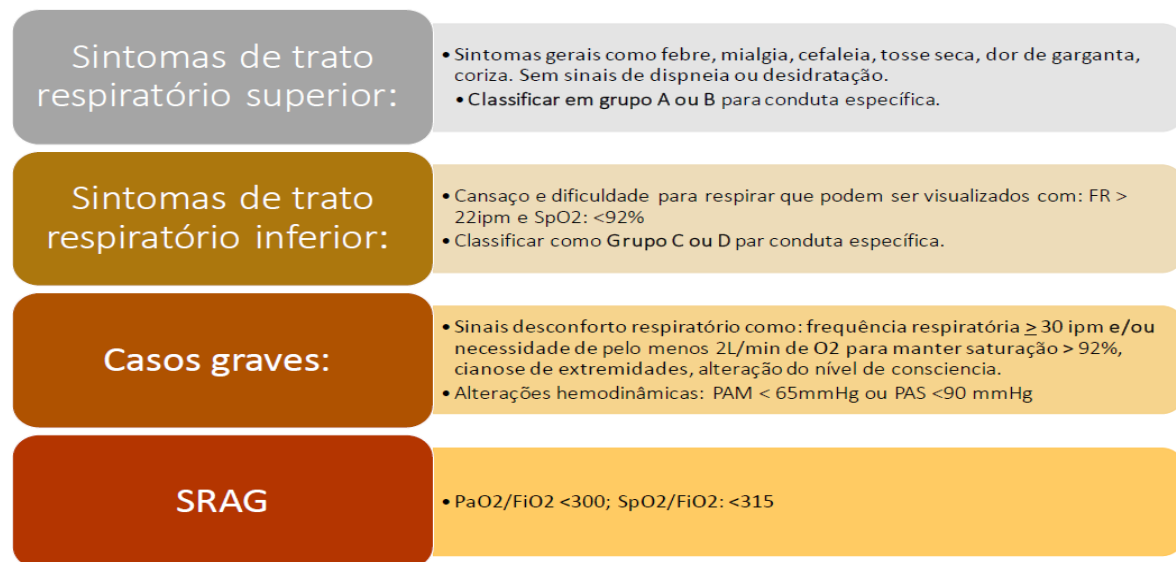


Figura 1: Apresentação clínica de pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2

Fatores de risco (utilizar para classificar como Baixo risco ou alto risco):

- Idade > 65 anos
- Asma, DPOC e outras pneumopatias estruturais
- Cardiopatias (incluindo HAS não controlada)
- Doença cerebrovasculares
- Diabetes mellitus insulino dependente não controlado
- Insuficiência renal
- Obesidade (IMC > 40)
- Neoplasias
- Imunossupressão
 - Neutropenia
 - AIDS com CD4 <350
 - Transplantados
 - Quimioterapia nos últimos 30 dias
 - Uso de corticoides há mais de 15 dias
 - Uso de imunossupressores ou imunobiológicos

Fatores de risco para complicações clínicas	Sintomas respiratórios	
	Trato respiratório superior	Trato respiratório inferior
Alto risco	Grupo B	Grupo D
Baixo risco	Grupo A	Grupo C

GRUPO B

Alto risco / Trato respiratório superior

- Oximetria de pulso
- TC de Tórax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno.
- Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma

GRUPO D

Alto risco/ Trato respiratório inferior

- Avaliar oximetria de pulso
- TC de Torax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma
- Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;
- Antibiótico se sinais de sepse.
- Internação hospitalar recomendada

GRUPO A

Baixo risco/ Trato respiratório superior

- Avaliar oximetria de pulso
- Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno.
- Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma

GRUPO C

Baixo Risco/ Trato respiratório inferior

- Avaliar oximetria de pulso
- TC de Torax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma
- Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;
- Antibiótico se sinais de sepse
- Internação hospitalar recomendada

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 do paciente. Cardiotoxicidade pode ser potencializada se associada à Azitromicina. Atenção para possibilidades de impregnação macular em uso prolongado 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 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: • 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 do paciente. Cardiotoxicidade pode ser potencializada se associada à Azitromicina. Atenção para possibilidades de impregnação macular em uso prolongado 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 aguda comunitária. Além de sua ação antimicrobiana, há sugestões sobre efeitos imunomodulatórios. Apresentou efeito potencializador contra o COVID-19 em estudo anedótico 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 Crianças até 50 kg • Dose 10 mg/kg por 5 dias • Sem dose de ataque	Com cloroquina ou hidroxicloroquina pode ter cardiotóxica potencializada (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 Crianças, tabela abaixo	Em pacientes nefropatas, deve-se corrigir a dose. <60mL/min: 30 mg, 1 x ao dia Sob Hemodiálise: 30mg após a sessão

Tabela 1: 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

Tabela 2: Posologia de oseltamivir segundo faixa etária

1. Para que pacientes **considerar o uso da Cloroquina ou hidroxicloroquina?**

a. Pacientes com indicação de internação na terapia intensiva:

- 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 etária 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

Tabela 3: Frequência respiratória por faixa etária.

- 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) na UTI

- i. PaO₂/FiO₂: <300
 - ii. SpO₂/FiO₂: <315
- **Contraindicações relativas:** histórico de arritmias cardíacas, alergia à droga, >80 anos - principalmente com comorbidades associadas, pacientes em cuidados paliativos exclusivos
 - **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

Evitar uso concomitante de beta bloqueadores e antidepressivos, principalmente tricíclicos.

Onde monitorar?	Medicações sintomáticas?	Osetamivir	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:

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

Cloroquina e Hidroxicloroquina: pacientes do grupo de risco para pior prognóstico e com radiológicos e laboratoriais sugestivos de infecção pelo SRS-Cov-2.

Antimicrobianos: se sintomas sugestivos de pneumonia

Caso suspeito ou confirmado de COVID-19 assintomático ou do grupo A

Caso confirmado de COVID-19 Grupo B# ou Grupo C*

Caso suspeito de COVID-19, Grupo B# ou Grupo C*

Caso suspeito de COVID-19 com sintomas graves ou Grupo D
(Frequência respiratória ≥ 30 ipm; SpO2 $\leq 93\%$ ou necessidade de 5l/min de O2 para manter saturação $> 93\%$)

Caso confirmado de COVID-19 com sintomas graves, Grupo D
(Frequência respiratória ≥ 30 ipm; SpO2 $\leq 93\%$ ou necessidade de 5l/min de O2 para manter saturação $> 93\%$)

Caso suspeito de COVID-19 com síndrome respiratória aguda grave (SRAG)
(PaO2/FiO2 < 300 ; SpO2/FiO2: < 315)

Caso confirmado de COVID-19 com síndrome respiratória aguda grave (SRAG)
(PaO2/FiO2 < 300 ; SpO2/FiO2: < 315)

Profilaxia primária ou secundária




 Indicado
 Não-indicado
 Considerar

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

OUTRAS TERAPIA UTILIZADAS NA COVID 19:

1. CORTICOTERAPIA

- Não há evidência científica até o momento que corrobore o uso de rotineiro de corticoterapia especificamente 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 COVID19 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.

2. ANTICOAGULAÇÃO PLENA

- Não há evidência científica até o momento que corrobore o uso de anticoagulação plena, de maneira sistematizada, especificamente para o tratamento de COVID - 19;
- A anticoagulação deverá sempre ser ponderada devido aos riscos elevados de sangramento;
- A anticoagulação plena está contraindicada para Todos os pacientes com sangramento ativo e/ou recente, com plaquetopenia o/ou qualquer distúrbio de coagulação.

Obs: Fica revogada a NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 09/2020 – SESA/GS

Vitória, 8 de abril de 2020.

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