

INTRODUÇÃO

Desde o início deste ano a humanidade assiste com espanto o avançar da epidemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que já foi detectado em cerca de 330.000 casos em todo mundo, com mais de 14.000 óbitos, demonstrando sua alta transmissibilidade (número básico de reprodução [R0] estimado entre 1,4 a 5,5) e letalidade estimada em cerca de 4,2%. No Brasil já foram detectados até o momento 1.542 casos e 25 óbitos. Este rápido avanço, associado com desfechos desfavoráveis, tem causado grande apreensão para gestores e profissionais de saúde, assim como toda a sociedade.

A doença pelo SARS-CoV-2, denominada COVID-19, apresenta como sintomas mais frequentes a febre e a tosse, apresentando-se como entidade benigna na maioria dos casos (81%), que são caracterizados por síndrome respiratória leve. Cerca de 14% dos casos apresentam manifestações mais graves (dispneia, hipoxemia e infiltrados pulmonares) e 5% apresentam quadro ainda mais crítico (insuficiência respiratória, choque circulatório e falência de múltiplos órgãos). Estudos epidemiológicos sugerem que os indivíduos com infecção assintomática, ou não detectada, representam grande proporção dos casos (86%), podendo representar contingente 6 vezes maior que os casos detectados e determinar 79% das novas infecções. A confirmação de tal achado nos sugere que a transmissibilidade da doença pode ser bem maior que a estimada, mas que a letalidade pode estar sendo superestimada.

De todo modo esta doença tem causado grande quantidade de casos graves, que apresentam como complicação mais importante a insuficiência respiratória e a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), que costuma ocorrer em 19,6% dos casos internados. Outras complicações menos frequentes são arritmias cardíacas (16,7%), choque circulatório (8,7%), lesão cardíaca (7,2%) e insuficiência renal (3,6%). Os pacientes mais graves também costumam apresentar alterações laboratoriais importantes, como neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, elevação de enzimas cardíacas (CK-MB ou troponina), hiperbilirrubinemia e azotemia.

TRATAMENTO DA COVID-19

Não há tratamento específico estabelecido para a COVID-19. As recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil preconizam o uso de medicações sintomáticas, antivirais (Oseltamivir), antimicrobianos e diversas modalidades de suporte ventilatório e circulatório. Recomendamos ainda que regimes utilizando drogas experimentais sejam realizados no contexto de protocolos de pesquisa clínica, devidamente aprovados e estruturados. Diversas medicações têm sido utilizadas em protocolos de pesquisa clínica em todo o mundo. Porém, as evidências disponíveis são escassas e preliminares. Porém, a disponibilidade de algumas dessas drogas no arsenal dos medicamentos aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para utilização em outras situações clínicas, tem resultado em grande ansiedade e expectativa por parte da sociedade e dos profissionais de saúde. As autoridades sanitárias brasileiras têm procurado refrear este ímpeto, preocupadas com a segurança da utilização de drogas em situações clínicas muito diversas daquelas para que estão indicadas.

ORIENTAÇÕES

Neste sentido, a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará considera importante reforçar as recomendações emitidas pelos órgãos acima relatados, compreendendo a importância da segurança do paciente e observando o princípio elementar da bioética de não maleficência (primum non nocere). Entretanto, compreendendo a legítima angústia de pacientes, familiares e profissionais, diante de casos graves, além do impulso de possibilitar oferecer a melhor oportunidade possível aos casos que evoluem de forma desfavorável, nossa instituição tomou a iniciativa de fornecer abaixo algumas informações relevantes, que podem ser úteis para médicos e pacientes, na decisão conjunta de eventualmente fazer uso de tais esquemas experimentais para o tratamento de casos graves de COVID-19.

Neste sentido, consideramos que tais tratamentos experimentais poderiam ter maior probabilidade de benefício quando utilizados em casos de COVID-19 confirmados por RT-PCR e que manifestem maior gravidade, embora ainda não apresentem as formas mais avançadas da doença. Tal categoria clínica está caracterizada em nosso protocolo como Pneumonia Grave (Tabela 1). A utilização em casos mais graves (SARA, sepse e choque séptico) possivelmente terá menor benefício, com maior risco de eventos adversos, por conta da superposição da toxicidade medicamentosa e a disfunção orgânica já instalada, além de potenciais interações com outros medicamentos prescritos. Recomendamos que esta decisão seja tomada em comum acordo com o paciente ou seu representante legal, após discussão dos possíveis riscos e benefícios desta decisão, devendo esta ser registrada em prontuário, mediante termo de consentimento assinado pelas respectivas partes envolvidas.

Os medicamentos disponíveis no Brasil que possuem maior potencial para a utilização terapêutica na COVID-19 são o Sulfato de hidroxiquina (HCQ), o Fosfato de Cloroquina (CLQ) e a Azitromicina. A monoterapia com HCQ nos parece a opção mais interessante, por possuir um melhor perfil de segurança que a CLQ e por contar com alguns resultados promissores, embora preliminares. A monoterapia com CLQ foi amplamente utilizada em outros países, especialmente na China. Possui evidências de atividade in vitro, mas a maioria dos estudos clínicos ainda não têm resultados disponíveis. Possui perfil de segurança menos favorável e por isso consideramos uma indicação alternativa. A Azitromicina é uma droga amplamente utilizada em infecções comunitárias. Não existem estudos que demonstrem atividade desta droga de forma isolada. Estudo recente demonstrou benefício adicional, quando esta foi associada à HCQ, embora o número de participantes que fizeram seu uso tenha sido mínimo (6 indivíduos). Assim, o uso da Azitromicina, com a finalidade de tratar a COVID-19, precisaria ser realizado necessariamente EM COMBINAÇÃO com outra droga, preferencialmente a HCQ, visto que não há evidência disponível da associação com a CLQ. Chamamos atenção, entretanto, para possibilidade significativa de superposição de toxicidade entre as duas drogas (HCQ e azitromicina), especialmente envolvendo o dano ao miocárdio e a maior possibilidade de ALARGAMENTO DO INTERVALO QT (ver abaixo). Neste sentido, orientamos avaliar criteriosamente tal indicação, especialmente em pacientes com cardiopatia prévia ou atual, naqueles com enzimas cardíacas elevadas, com alterações eletrocardiográficas (em especial o alargamento do intervalo QT) e distúrbios hidroeletrólitos importantes. Na tabela 2 estão listadas as drogas com e respectiva posologia recomendada, baseada nas melhores evidências disponíveis neste momento. Não existem evidências científicas disponíveis sobre a utilização de tais medicações de forma profilática e por isto recomendamos que estas NÃO SEJAM UTILIZADAS com esta finalidade. Tabela 1: Caracterização clínica de indivíduos com diagnóstico de COVID-19 classificados como pneumonia grave.

PACIENTE	CARACTERÍSTICAS
Adolescentes/adultos	Febre e suspeita de infecção respiratória (mais um dos critérios abaixo): - Frequência respiratória > 30irpm - SatO ₂ /FiO ₂ ≤ 300; - Desconforto respiratório intenso; - SatO ₂ ≤ 93% em repouso e ar ambiente.
Crianças	Tosse ou dificuldade respiratória (mais um dos critérios abaixo): - Uso de musculatura acessória para respirar-ção; - Incapacidade ou recusa de se amamentar ou ingerir líquidos; - Sibilância ou estridor em repouso; - Vômitos incoercíveis; - Alteração do sensorio (irritabilidade ou sono-lência); - Convulsões. A frequência respiratória que denota gravidade de em infantes dependerá da idade: - < 2 meses: ≥ 60 irpm - 2 a 11 meses: ≥ 50 irpm - 1 a 5 anos: ≥ 40 irpm

OB1: O estadiamento da COVID-19 é clínico. Imagens torácicas podem excluir complicações.

Adaptado de Brasil, Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus, 2020.

Tabela 2: Drogas mais disponíveis no Brasil com potencialidade para uso experimental em casos graves de COVID-19.

DROGA	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA
Sulfato de hidroxiquina (HCQ)	1 cp = 400mg	Adultos: 1/2cp VO de 8/8h por 10 dias; Crianças: 6mg/Kg/dia (máximo 400mg/d)
Fosfato de Cloroquina	1 cp = 250(150) mg	Peso ≥ 50 Kg – 500 mg 2xd por 10 dias;

DRUGA	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA
Azitromicina	1 cp = 500mg 1 FA = 500mg	Peso < 50 Kg – 500 mg 2xd por 2 dias e 500mg 1xd por mais 8 dias Adultos: 500mg VO/EV 1 x dia no D1 250 mg/dia por mais 4 dias; Crianças: 10-12mg/Kg/dia (max. 500mg) no D1. D2-D5 fazer 5-6 mg/Kg/dia

OBS1: Sugere-se que a hidroxicloroquina deva ser opção preferencial, por sua maior segurança.
OBS2: A Azitromicina não deve ser utilizada de forma isolada com o objetivo de supressão do vírus SARS-CoV-2.

ADVERTÊNCIAS (PRINCIPAIS)

- Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ)
 - o Efeito cardiovascular: cardiomiopatia resultando em falência cardíaca, potencialmente fa-tal, tem sido reportada, podendo ocorrer após terapia aguda ou crônica. Considerar com cautela o seu uso em pacientes com alterações cardíacas graves, com alterações eletro-cardiográficas ou alteração das enzimas cardíacas. Monitorar cuidadosamente (ECG e en-zimas) e descontinuar em caso de sinais ou sintomas de alterações cardíacas. Evitar uso concomitante com drogas que costumam prolongar o intervalo QT.
 - o Hematológico: Supressão medular (agranulocitose, anemia aplásica, leucopenia e trombo-citopenia) têm sido reportadas. Sugere-se monitorar hemograma.
 - o Hipoglicemia: Hipoglicemia severa, com perda da consciência tem sido relatada, com e sem uso de drogas hipoglicemiantes. Monitorar glicemia e nível de consciência e descon-tinuar caso observe alterações.
 - o Disfunção renal: Costuma ser recomendada a redução da dose pela metade no caso de disfunção renal (Cl. Creatinina < 30 ml/min).
 - o Insuficiência hepática: Costuma ser recomendada a redução da dose pela metade no caso de disfunção hepática.
 - o Gestação: Categoria C – Uso com risco (observado em animais).
 - o Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).
- Fosfato de Cloroquina
 - o Efeito cardiovascular: Casos de cardiomiopatia, resultando em falência cardíaca têm sido reportados durante o uso crônico. Sugere-se monitorar sinais e sintomas de cardiomiopa-tia e retirar a medicação se alterações cardíacas forem observadas. Considerar evitar ou suspender caso sejam veri-ficadas alterações da condução cardíaca (bloqueio de ramo / AV). Prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes e arritmias ventriculares têm si-do relatadas, especialmente em doses elevadas. Usar com cuidado em pacientes com cardiopatia, história de arritmias ventriculares, hipocalemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia ou uso concomitante de drogas que possam prolongar o intervalo QT.
 - o Hematológico: Alterações medulares (agranulocitose, anemia aplásica, leucopenia e trombocitopenia) têm sido raramente relatadas com o uso crônico. Considerar desconti-nuação caso sejam observadas alterações hematológicas.
 - o Hipoglicemia: Hipoglicemia severa, com perda da consciência, tem sido relatada, com e sem uso de drogas hipoglicemiantes. Monitorar glicemia e nível de consciência e descon-tinuar caso alterações sejam observadas.
 - o Insuficiência renal: Quando Cl. creatinina < 10 mL/min recomenda-se a utilização de 50% da dose.
 - o Insuficiência hepática: Não há recomendação de reajuste pelo fabricante. Sugere-se usar com cautela.
 - o Gestação: Categoria D (Alto risco).
 - o Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).
- Azitromicina
 - o Monoterapia: Tem sido considerada para o uso associado com a HCQ a partir da publicação de estudo recente com resultados não conclusivos, embora promissores. Seu uso isola-damente não foi testado para esta finalidade, não sendo por este motivo recomendado. Considerar o risco de cardiotoxicidade aditiva à da HCQ, especialmente em pacientes com alterações cardíacas e/ou idosos.
 - o Alterações cardíacas: o uso de azitromicina tem sido associado à possibilidade de altera-ções na condução cardíaca, com alargamento do intervalo QT. Sugere-se evitar a prescri-ção da droga em pacientes com prolongamento do intervalo QT, síndrome congênita do QT longo, história de torsades de pointes, bradiarritmias, hipocalemia e/ou hipomagne-semia não corrigidas, bradicardia significativa, insuficiência cardíaca descompensada, uso de antiarrítmicos da classe IA e III ou outras drogas que possam prolongar o intervalo QT. Em documento da American Heart Association a droga é considerada como um agente te-rapêutico que pode causar toxicidade miocárdica direta ou exacerbar disfunção cardíaca pré-existente.
 - o Risco cardíaco: Alguns estudos têm associado o uso da droga ao risco cardíaco aumentado, embora isto não tenha sido confirmado em outros estudos. A implicação prática deste achado ainda está por ser determinada.
 - o Superinfecção: Uso prolongado pode resultar em superinfecção bacteriana ou fúngica.
 - o Insuficiência renal: usar com cuidado quando Cl. Creatinina < 10 mL/min.
 - o Insuficiência hepática: Ajuste não recomendado. Usar com cautela.
 - o Gestação: Categoria B (uso com cautela. Uso em animais sem alterações).
 - o Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).

CONTRAINDICAÇÕES

Sulfato de hidroxicloroquina - contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à droga, aos derivados 4-aminoquinolínicos ou qualquer componente da fórmula, além de retinopatia prévia documentada. Também para crianças com menos de 6 anos de idade ou peso menor que 30 Kg.
Fosfato de cloroquina - contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à droga, aos derivados 4-aminoquinolínicos ou qualquer componente da fórmula. Também quando há presença de alterações visuais retinianas ou do campo visual documentadas, de qualquer etiologia. Apesar disso, existe ampla experiência clínica na utilização no tratamento de gestantes acometidas por doenças reumáticas.
Azitromicina – Hipersensibilidade à azitromicina ou outros macrolídeos ou qualquer componente da fórmula, além de história de icterícia colestática ou disfunção hepática associada ao uso prévio de azitromicina.

CONCLUSÃO

Esperamos com esta iniciativa contribuir para buscar o maior nível de esclarecimento possível, que possibilite a tomada de decisões clínicas adequadas, diante das situações clínicas desafiadoras que ora enfrentamos. Confiamos na capacidade nos médicos cearenses de dialogar com seus pacientes e seus representantes legais, para juntos decidirem sobre a melhor abordagem para cada situação clínica. Estamos em um momento de grande incerteza e volatilidade, com novas informações surgindo a todo momento. A equipe da SESA continuará realizando o máximo esforço no sentido de prontamente atualizar essas informações, tantas vezes quanto for necessário, procurando cumprir o seu papel de garantir o melhor cuidado de saúde para toda a nossa população.