

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 1/8

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará através do Centro de Inteligência em Saúde do Estado e da Escola de Saúde Pública do Ceará, vem por meio desta orientar quanto à recomendação terapêutica farmacológica para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de COVID-19 atendidos ambulatorialmente nos Serviços de Saúde públicos ou privados.

1. Recomendação

A partir de **criteriosa avaliação médica, presencial ou remota**, recomenda-se o seguinte esquema de tratamento para pacientes adultos com quadros suspeitos ou confirmados de COVID-19 atendidos e acompanhados em ambulatório, **desde que atendam aos três requisitos** listados a seguir (1.1 ao 1.3):

1.1. Mais de 5 dias de evolução do quadro com pelo menos um dos seguintes sinais de alerta:

- Frequência respiratória > 20irpm, porém <26 irpm;
- Saturação de oxigênio (SpO₂) <96%, porém > 93%;
- Febre persistente, diária, sem melhora no seu padrão (>38oC);
- Piora progressiva de outros sintomas relacionados à COVID-19:
 - Tosse (seca ou produtiva)
 - Adinamia
 - Prostração
 - Hiporexia
 - Diarreia

1.2. Presença dos seguintes fatores de risco:

- Idade > 60 anos
- Qualquer idade na presença de **comorbidades**:
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensão arterial sistêmica
 - Doença cardiovascular
 - Doença pulmonar crônica
 - Tabagismo
 - Neoplasias malignas
 - Doença renal crônica em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
 - Obesidade (IMC>35kg/m²)

1.3. Monitoramento da evolução do paciente pelo sistema de saúde, de forma presencial ou remota, observando eventuais **complicações e a resposta ao tratamento**, visando identificar precocemente a necessidade de hospitalização.

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 2/8

Requisitos para o monitoramento ambulatorial:

1.3.1. Busca ativa pelo ACS

1.3.2. Fácil acesso pela equipe de saúde através de telefone ou mensagens

1.3.3. Fornecimento de contato para acesso remoto (telefone, whatsapp, chat) A QUALQUER MOMENTO para o paciente.

1.4. Esquema terapêutico:

- **Prednisona** por via oral por **5 dias**

- < 50 kg = **0,5 mg/kg/d** até **20 mg/d** (1cp de 20mg por dia)

- > 50 kg = **40mg/d** (2cp de 20mg por dia)

- **Azitromicina** 500mg oral 1x/dia por 3 dias

Obs.: Junto a prescrição, **médico e paciente** deverão assinar um **Termo de Consentimento Informado** de que estão apenas seguindo uma recomendação, mas que a responsabilidade recai sobre o prescritor e por aquele que utilizará o tratamento prescrito ou do seu representante legal.

Corticoide oral	Dose equivalente aproximada (mg)
Prednisona	5
Prednisolona	5
Metiprednisolona	4
Dexametasona	0,75

*Tabela para conversão de equivalência de doses dos corticoides orais.

1.5. Exames laboratoriais e de imagem (quando disponíveis)

Recomenda-se a realização de exames, quando disponíveis, para identificar a presença e a evolução de **marcadores laboratoriais e alterações radiológicas pulmonares** de gravidade da doença e que poderiam reforçar a indicação do uso de medicações com ação anti-inflamatória.

1.5.1. Principais marcadores laboratoriais:

- Linfopenia absoluta (<800/mm³) ou relativa (<20%);
- Proteína C-reativa (> 10 x LSN);
- D-dímero (> 2 x LSN);
- Lactato desidrogenase (LDH > 245 U/L)
- Troponina (> 2 x LSN);

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 3/8

- Ferritina (> 2 x LSN);
- Creatinofosfoquinase (CPK > 2 x LSN).

1.5.2. Alterações radiológicas pulmonares:

- Presença de áreas de consolidação pulmonar além de infiltrados pulmonares focais bilaterais e multilobares com padrão de vidro fosco, sobretudo se acometimento for maior ou igual a 50%

Importante : caso o paciente preencha **qualquer um dos sinais de SRAG** ou **d-dímero** acima de 1,0 mcg/ml ou **proteína C reativa elevada** ou **linfopenia** (transaminases, LDH, tempo de protrombina e contagem plaquetária, também podem ser utilizados para avaliação se disponíveis) ---- **avaliar internamento.**

- Destaca-se ainda a importância de buscar identificar a **data dos primeiros sintomas**, considerando que o início insidioso e o caráter bifásico da doença podem fazer com que o paciente negligencie os primeiros dias da doença, prejudicando a sua notificação e adequado manejo. Também é importante padronizar a forma de contabilizar os dias de sintomatologia, especialmente em doenças de rápida evolução (tais como dengue, febre amarela, influenza, COVID-19). Tradicionalmente, na abordagem das doenças infecciosas, o primeiro dia de sintoma costuma ser contabilizado no cálculo. Assim, ao ser atendido no dia 23, o paciente que iniciou sintomas no dia 19, será considerado como estando no 5o dia de doença (19, 20, 21, 22 e 23).

- Salienta-se que essas orientações foram elaboradas em observação das melhores evidências disponíveis e considerando o atual cenário epidemiológico, extremamente grave, em que o sistema de saúde beira o colapso e medidas urgentes para mitigar a crise atual precisam ser tomadas. Foram ponderados os potenciais riscos e benefícios destas recomendações e as mesmas podem ser alteradas na medida que surjam novas evidências.

2. Justificativa

- O Decreto Estadual nº33.510 de 16 de março de 2020 que estabeleceu situação de emergência em saúde e dispôs sobre medidas para enfrentamento e contenção da infecção humana pelo novo Coronavírus;

- Que cabe à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará articular as ações e serviços de saúde voltados à contenção da situação de emergência disposta neste Decreto, competindo-lhe, em especial, a coordenação das ações de enfrentamento ao novo Coronavírus (COVID-19) no âmbito do Estado;

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 4/8

- Enquanto a maioria das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 evoluirá com quadro leve segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 14% dos pacientes apresentarão as formas mais graves da COVID-19, evoluindo com pneumonia, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), dentre outras;
- Cerca de 5% dos pacientes com COVID-19 necessitarão de tratamento em unidades de terapia intensiva, com uma mortalidade elevada nesta população;
- O Estado do Ceará na data de publicação dessa Nota Técnica ultrapassou 8.379 casos confirmados, com 677 óbitos e mais 24.626 casos em investigação, com uma letalidade presumida de 8,1%;
- Apesar das medidas de distanciamento social decretadas pelo Governo do Ceará terem produzido um retardo transitório da curva do gráfico de propagação do vírus;
- Que embora transitoriamente atenuada a epidemia ainda continua em ascensão significativa com um aumento do número de casos e de mortes;
- A rede de unidades públicas para atendimento de pacientes com COVID-19 no Estado está próxima do limite da exaustão, com ocupação de mais de 80% dos leitos de UTI do estado e 98% dos leitos da Capital;
- Estima-se a necessidade de criação de no mínimo 50 novos leitos de UTI por dia para atender a demanda de pacientes graves;
- Existem dificuldades consideráveis para habilitar novos leitos de UTI, devido à escassez de insumos e equipamentos essenciais, tais como os ventiladores mecânicos, aliadas a um número crescente de profissionais de saúde afastados por suspeita ou por confirmação da doença;
- Até o presente momento não temos vacina, nem tampouco tratamento eficaz e seguro, somado à extrema dinamicidade, incipiência e inconsistência dos estudos acerca de tratamentos utilizados no manejo clínico da COVID-19, com atualmente cerca de 1076 estudos clínicos em andamento no mundo;
- O uso de corticosteroides tem sido considerado controverso e muitas vezes contraditório na literatura internacional, e que até o momento não existem ensaios clínicos randomizados prospectivos disponíveis, além do fato de que a maioria dos “guidelines” baseia-se em estudos clínicos de pacientes com influenza e MERS, e que sendo assim talvez não sejam diretamente aplicáveis para SARS-CoV-2;

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 5/8

- Apesar de diretrizes da Organização Mundial de Saúde não recomendarem o uso rotineiro de corticosteroides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral fora de ensaios clínicos;
- A campanha “Surviving Sepsis” recomenda corticoides para pacientes intubados com COVID-19 e SARA.
- Corticoides foram amplamente utilizados na China, porém seu benefício não pôde ainda ser determinado com base nos dados de estudos observacionais não controlados;
- A última atualização do protocolo de Manejo Clínico de COVID-19 do Ministério da Saúde publicado em 06 de abril de 2020 recomenda que “em pacientes com diagnóstico específico de COVID-19, os glicocorticoides não devem ser prescritos rotineiramente, uma vez que não existem evidências de seu benefício na infecção por SARS-CoV-2”;
- Apesar da atualização do protocolo de Manejo Clínico de COVID-19 do Ministério da Saúde publicado em 06 de abril de 2020, os corticosteroides podem, no entanto, ser considerados em situações específicas em que haja indicação clara para sua utilização;
- A Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) atualizou em 09 de abril de 2020 as “Orientações sobre o manuseio do paciente com pneumonia e insuficiência respiratória devido à infecção pelo Coronavírus (SARS-CoV-2), recomendando que os pacientes com COVID-19 grave devem ser rastreados para hiperinflamação usando marcadores laboratoriais (por exemplo, aumento de ferritina, contagem decrescente de plaquetas, ou aumento da proteína C-reativa, PCR);
- Em casos selecionados, a administração de esteroides pode contribuir com o controle do processo de hiperinflamação e para a redução da mortalidade;
- O modelos para a progressão clínica de COVID-19 incluem três fases, sendo a fase mais precoce marcada pela replicação viral e por sintomas mais leves (Fase 1), a fase intermediária associada a manifestações pulmonares (Fase 2) e a fase hiperinflamatória (Fase 3);
- Que as fases que seguem à fase mais precoce de COVID-19 estão associadas ao estímulo da imunidade adaptativa, o que pode levar ao aumento da severidade da doença que, geralmente, ocorre após a primeira semana do início dos sintomas;
- Que o efeito do corticoide pode variar dependendo do momento quando ocorre a sua prescrição em relação à fase de doença em que o paciente se encontra;

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 6/8

- Apesar de pacientes intubados com SARA serem considerados até o momento como aqueles que possuem a indicação mais contundente para o uso de corticoide, esperar que o paciente seja entubado para a introdução do corticoide poderia resultar na perda de importante oportunidade terapêutica para a redução da mortalidade;

- Pacientes internados com hipoxemia, mas que ainda não foram intubados, poderiam representar um momento oportuno para introdução da terapia com corticosteroides a fim de evitar a sua deterioração clínica;

- Baseados em todos os elementos e ponderações descritas acima, fazemos as seguintes observações abaixo:

1. O uso de corticosteroide na fase inicial (Fase 1) pode aumentar a replicação viral e talvez atrasar o desenvolvimento da resposta imune adaptativa;

2. Doses baixas de corticosteroide durante a fase intermediária (Fase 2, ou fase pulmonar) podem ser benéficas, pois atuariam para conter a severidade da inflamação e, possivelmente, prevenir a fase hiperinflamatória (Fase 3);

3. Na fase mais tardia (Fase 3), doses elevadas de corticoide podem ser necessárias para tratar hiperinflamação grave, porém também podendo resultar em efeitos adversos importantes.

- Assim, concluímos pela razoabilidade do uso prudente de doses baixas de corticosteróides para pacientes criteriosamente avaliados de modo individual. É importante considerar que a introdução de corticosteroides deve estar de acordo com o momento da doença em relação ao início dos seus sintomas, assim como de acordo com a exclusão de contraindicações ao uso dos corticosteroides, em consonância com o significado clínico do nível de marcadores inflamatórios, de acordo com a presença de fatores de risco para evolução em direção a formas graves da doença e segundo a severidade atual da doença.

- A Nota Técnica No 05, de 29 de abril de 2020 traz esclarecimentos sobre uso de corticosteroides apenas para pacientes internados em serviços de saúde públicos e privados no Estado de Ceará com a forma grave de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2);

- Considerando o modelo de fases da doença descrito anteriormente, o benefício do corticosteroide pode ser maior a partir do 5o - 7o dia da doença, durante o início da fase de resposta imune adaptativa. Logo, pacientes pertencentes aos grupos de risco, portanto com maior chance de evoluírem com as formas graves da doença, mas tratados em regime ambulatorial por não apresentarem os critérios de gravidade para indicação de internação, podem se beneficiar do uso precoce de corticoide;

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 7/8

- Dados disponíveis na literatura sugerem que no período que se estende entre os 7º e 10º dias (período crítico) costumam se tornar mais claros os sinais de alarme e a alteração dos marcadores laboratoriais que podem identificar aqueles pacientes que estão desenvolvendo as manifestações da forma mais grave da doença. Os dados disponíveis da casuística local no Estado de Ceará tem demonstrado que a média de tempo de internação (7 dias) e de ocorrência dos óbitos (11,9 dias) tem sido mais curta. Tais dados podem sinalizar uma evolução mais rápida entre os nossos pacientes ou dificuldades na comunicação no momento da anamnese. Tal realidade motivou a definição local de período crítico (5 a 7 dias), que poderá ser revisada no futuro, caso seja necessário.

3. Referências

- 1.Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *Eur Radiol.* 2020;1-9. doi:10.1007/s00330-020-06801-0
- 2.HAN, Rui; HUANG, Lu; JIANG, Hong; DONG, Jin; PENG, Hongfen; ZHANG, Dongyou. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *American Journal Of Roentgenology*, [s.l.], p. 1-6, 17 mar. 2020. American Roentgen Ray Society.
- 3.World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020.
- 4.Alhazzani W, Mller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* March 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
- 5.Lee N, Allen C, Hui D, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006
- 6.Long, Y., Xu, Y., Wang, B., Zhang, L., Jia, D., Xue, F., Duan, G., He, J., Xia, J., & Xu, D. (2016). Clinical recommendations from an observational study on MERS: Glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(5).
- 7.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. Publicada em 06 de abril de 2020.

Recomendações de tratamento farmacológico ambulatorial para pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de Covid-19

3 de maio de 2020 | Página 8/8

8.Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.

9.Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.

10.Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.

11.Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.

12.Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

13.Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x

14.AMIB. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Orientações sobre o manuseio do paciente com pneumonia e insuficiência respiratória devido a infecção pelo coronavírus (SARS-Cov-2) – Versão n. 04/2020. Publicada em 09 de abril de 2020.