

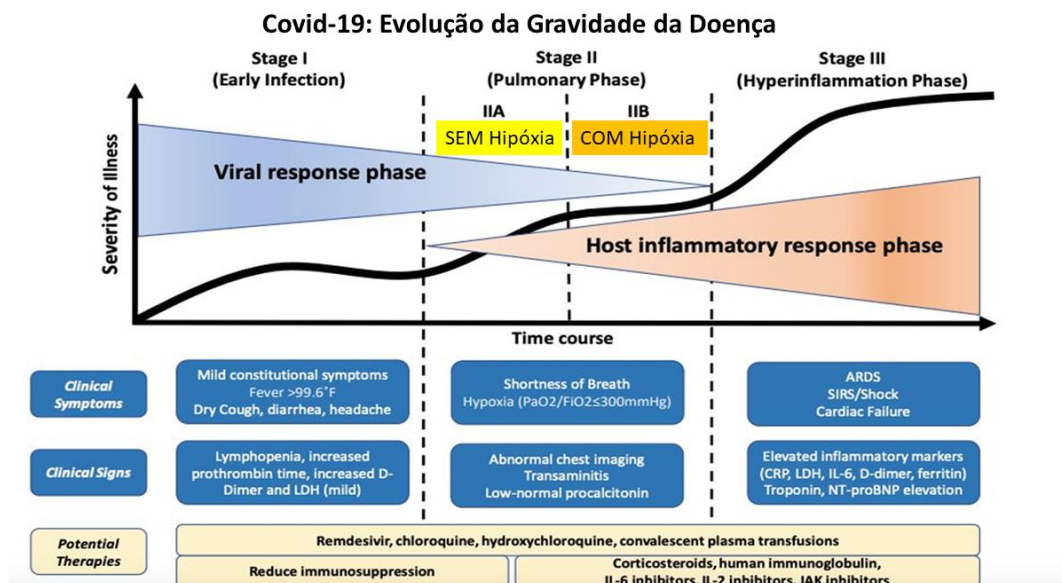


Proposta de tratamento farmacológico imunomodulador para casos internados com SARS-CoV-2 – versão 30/03/2020 (Versão número 2)

Dr. Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira
Prof. Dr. Paulo Louzada Júnior

As recomendações abaixo se referem ao melhor entendimento disponível no momento (30/03/2020). Esse texto será continuamente reavaliado e ajustes ocorrerão.

As recomendações seguirão a evolução da doença segundo seu estado de gravidade, conforme representado na figura abaixo:



Siddiqui HK, Mehra MR. : A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020.

Para o **Estágio I**, não há indicação, pelo menos até a presente data (30/03/2020), de tratamento imunomodulador. Deve-se apenas indicar repouso e alívio de sintomas.

Para o **Estágio II**, que necessitem internação (febre, respiração superficial e rápida ou sinais de acometimento de vias aéreas inferiores – estertores, sibilos – com algum sinal radiográfico de pneumonia), deve-se utilizar antimaláricos e heparina da seguinte forma:

1)- **ANTIMALÁRICOS**: sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) 400 mg tem 310 mg de cloroquina base; difosfato de cloroquina (DFC) 250 mg tem 150 mg de cloroquina base.

Propomos dose de cloroquina segundo faixas de peso e presença de insuficiência renal e/ou hepática:



	50-79 kg	≥ 80 kg
HCQ 400 mg: 1 comp a cada 12 horas OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 12 horas	Dia 1 – total de 2 doses	Dias 1 e 2 – total de 4 doses
HCQ 400 mg: 1 comp a cada 24 horas OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 24 horas	Dias 2 a 7 – total de 6 doses	Dias 3 a 7 – total de 5 doses
Se Clearance Creatinina < 30 mL/min e/ou insuficiência hepática		
	50-79 kg	≥ 80 kg
HCQ 400 mg: 1 comp a cada 24 horas OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 24 horas	Dia 1 – total de 1 dose	Dias 1 e 2 – total de 2 doses
HCQ 400 mg: meio comp a cada 24 horas OU DFC 250 mg: 1 comp a cada 24 horas	Dias 2 a 7 – total de 6 doses	Dias 3 a 7 – total de 5 doses



- Não usar antimaláricos nas seguintes situações:

a) Pacientes que saibam ser alérgicos a cloroquina (raríssimo); tenham diagnóstico de porfíria, miastenia gravis ou arritmia não controlada no momento da admissão;

b) Pacientes em uso de digoxina, amiodarona, verapamil ou metoprolol.



- Realizar ECG de 12 derivações e eletrólitos (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺) antes do início da medicação e diariamente. Não usar ou suspender a medicação se houver prolongamento do intervalo QT.

2) - **HEPARINA SÓDICA:** usar somente se contagem plaquetária ≥ 70.000/mm³. Se peso ≤ 60 kg: 5000 UI, SC, a cada 12 horas; se peso > 60 kg ou qualquer peso e elevado risco para TVP/TEP: 5000 UI, SC, a cada 8 horas.

	≤ 60 kg	> 60 kg
Plq ≥ 70.000/mm ³	5000 UI 12/12 h	5000 UI 8/8 h

- Nos casos em **Estágio III**, que se caracteriza por um estado de **“hiperinflamação” e/ou suspeitos de síndrome de ativação macrofágica** (em especial os casos com febre persistente, grave acometimento pulmonar, duas citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina > 2000 ng/mL), deve-se **MANTER O ANTIMALÁRICO e a HEPARINA**, como descrito para o **Estágio II**, e aplicar o escore abaixo:



Escore para síndrome de ativação macrofágica (SAM)

Temperatura	Pontuação	Fibrinogênio (mg/L)	Pontuação
<38,4° C	0	> 200 mg/dL	0
38, 4°-39, 4°C	33	≤200 mg/dL	30
>39, 4° C	49	Ferritina ng/ml	Pontuação
Organomegalia	Pontuação	<2000 ng/ml	0
Nenhuma	0	2000-6000 ng/ml	35
Hepato ou esplenomegalia	23	>6000 ng/ml	50
Hepato e esplenomegalia	38	AST	Pontuação
Número de citopenias (Hb ≤ 9 g/dL; GB ≤ 4000/mm³; plq ≤ 100.000/mm³)		<30 IU/L	0
Uma linhagem	0	≥30 IU/L	19
Duas linhagens	24	Hemofagocitose em aspirado de medula	Pontuação
Três linhagens	34	No	0
Triglicérides (mg/dL)	Pontuação	Yes	35
< 150 mg/dL	0	Imunossupressão	Pontuação
150 a 354 mg/dL	44	No	0
> 354 mg/dL	64	Yes	18
		ESCORE TOTAL:	_____ (se ≥ 169, considerar SAM)

Adaptado de *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-20.

Além de **manter o ANTIMALÁRICO e a HEPARINA** (ou iniciar ambos, se o paciente for admitido já na **fase III**), se **ESCORE para SAM for ≥ 169**, acrescentar as seguintes medicações:

1. DEXAMETASONA, IV, 8 ou 16 mg/dia;

2. IMUNOGLOBULINA G HUMANA 5 g/frasco (100 mL), na apresentação IV - dose total de 2,0 g/kg, divididos em 2 a 5 dias (parcimônia na indicação e na velocidade de infusão – pode ser feita infusão contínua a velocidade tão baixa quanto 25 a 50 mL/h – pois pode levar a síndrome de hiperviscosidade e piora pulmonar); se dúvida, discutir.

3. TOCILIZUMABE 4 mg/kg, em casos de proteína C-reativa elevada (≥ 10 mg/dL ou 100 mg/L) e sem evidência de infecção bacteriana concorrente;



- **Não fazer** a tocilizumabe se neutrófilos abaixo de 1.000/mm³ ou plaquetas < 70.000/mm³ e se paciente tiver histórico de doença diverticular dos cólons.



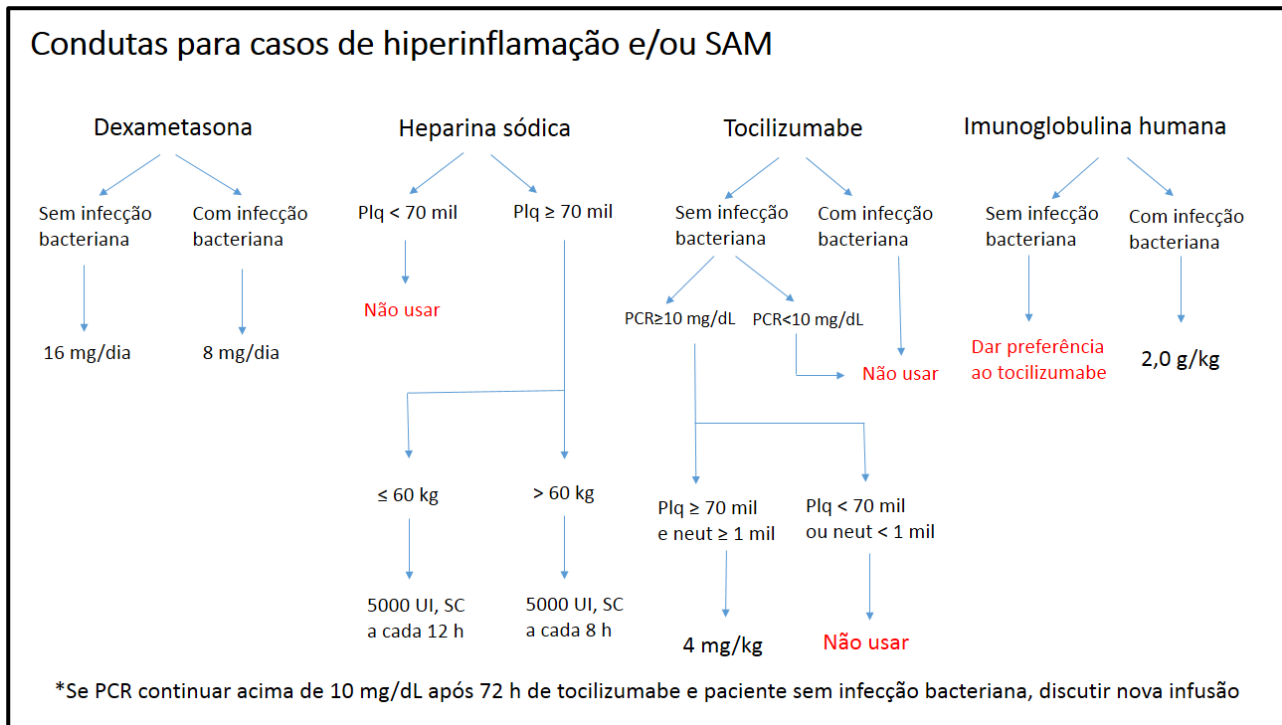
- Dosar proteína C-reativa em 72 horas: se queda, não repetir a medicação; se persistência da elevação, discutir repetição de dose.



- Solicitar anticorpos antifosfolípidos (Anticardiolipina-ACA e Pesquisa de Inibidor Lúpico-PIL).



No fluxograma abaixo, está representada a abordagem farmacológica para os casos de Síndrome Hiperinflamatória/SAM secundária ao COVID-19:



REFERÊNCIAS:

Mehta P *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, v:385(10229), P1033-1034, 2020

Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States. A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020; doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

Fardet L, Galicier L, Lambotte O *et al.* Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66;2613–20.