

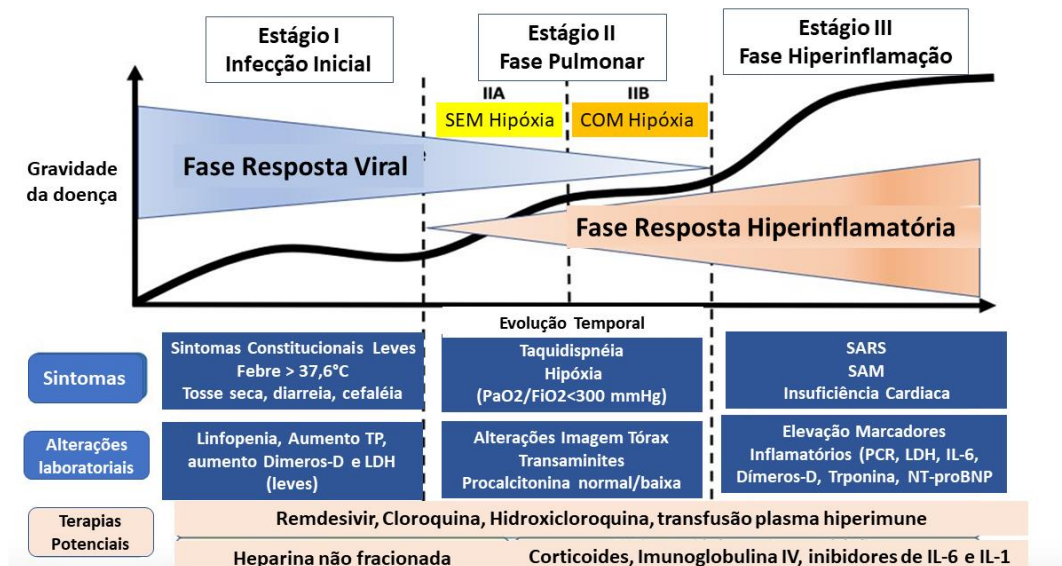


Proposta de tratamento farmacológico imunomodulador para casos internados com SARS-CoV-2 – versão 24/04/2020 (Versão número 4)

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

As recomendações abaixo se referem ao melhor entendimento disponível no momento (24/04/2020). Esse texto será continuamente reavaliado e ajustes ocorrerão (destacados em amarelo).

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



Modificado de 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 (06/04/2020), 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 h OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 12 h	Dia 1 – total de 2 doses	Dias 1 e 2 – total de 4 doses
HCQ 400 mg: 1 comp a cada 24 h OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 24 h	Dias 2 a 7 – total de 6 doses	Dias 3 a 7 – total de 5 doses
<i>Se Clearance Creatinina < 30 mL/min e/ou insuficiência hepática</i>		
	50-79 kg	≥ 80 kg
HCQ 400 mg: 1 comp a cada 24 h OU DFC 250 mg: 2 comp a cada 24 h	Dia 1 – total de 1 dose	Dias 1 e 2 – total de 2 doses
HCQ 400 mg: meio comp a cada 24 h OU DFC 250 mg: 1 comp a cada 24 h	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 e/ou amiodarona.



- 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 ≥ 50.000/mm³**, sem sinal de sangramento e em indivíduo com baixo risco de sangramento. **Se contagem entre 30 e 50 mil plaquetas, discutir com hematologista.** Seguir o esquema de doses da tabela abaixo:

	até 60 kg	60 - 90 kg	Acima de 90 kg
Plq ≥ 50.000/mm ³	5000 UI 12/12 h	5000 UI 8/8 h	7500 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 (> 50% em área na TC), duas citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina > 2000 ng/mL], deve-se **MANTER O ANTIMALÁRICO**, como descrito para o **Estágio II**, **solicitar anticorpos antifosfolípidos (Anti-cardiolipina-ACA, anti-β2-glicoproteína I e Pesquisa de Inibidor Lúpico-PIL)** e exames para SAM, aplicando 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** (ou iniciar, se o paciente for admitido já no **Estágio III**), se **ESCORE para SAM for ≥ 169**, modificar/acrescentar as seguintes medicações:

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

2. HEPARINA NÃO-FRACIONADA OU HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR. Para casos de contagem plaquetária acima de 100.000/mm³ E D-dímeros ≥ 5 mg/L, considerar a possibilidade de anticoagulação terapêutica, com heparina não-fracionada e/ou heparina de baixo peso molecular. Nos casos de contagem plaquetária acima de 50.000/mm³ E positividade de anticorpos anti-fosfolipídeos (Pesquisa de inibidor lúpico positiva e/ou anticorpo anti-cardiolipina ≥ 40 M ou GPL/mL e/ou anticorpo anti-β2-glicoproteína I ≥ 40 M ou GPL/mL), considerar também a possibilidade de anticoagulação terapêutica. Aconselha-se discutir ambas as condutas;

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;

4. 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.**



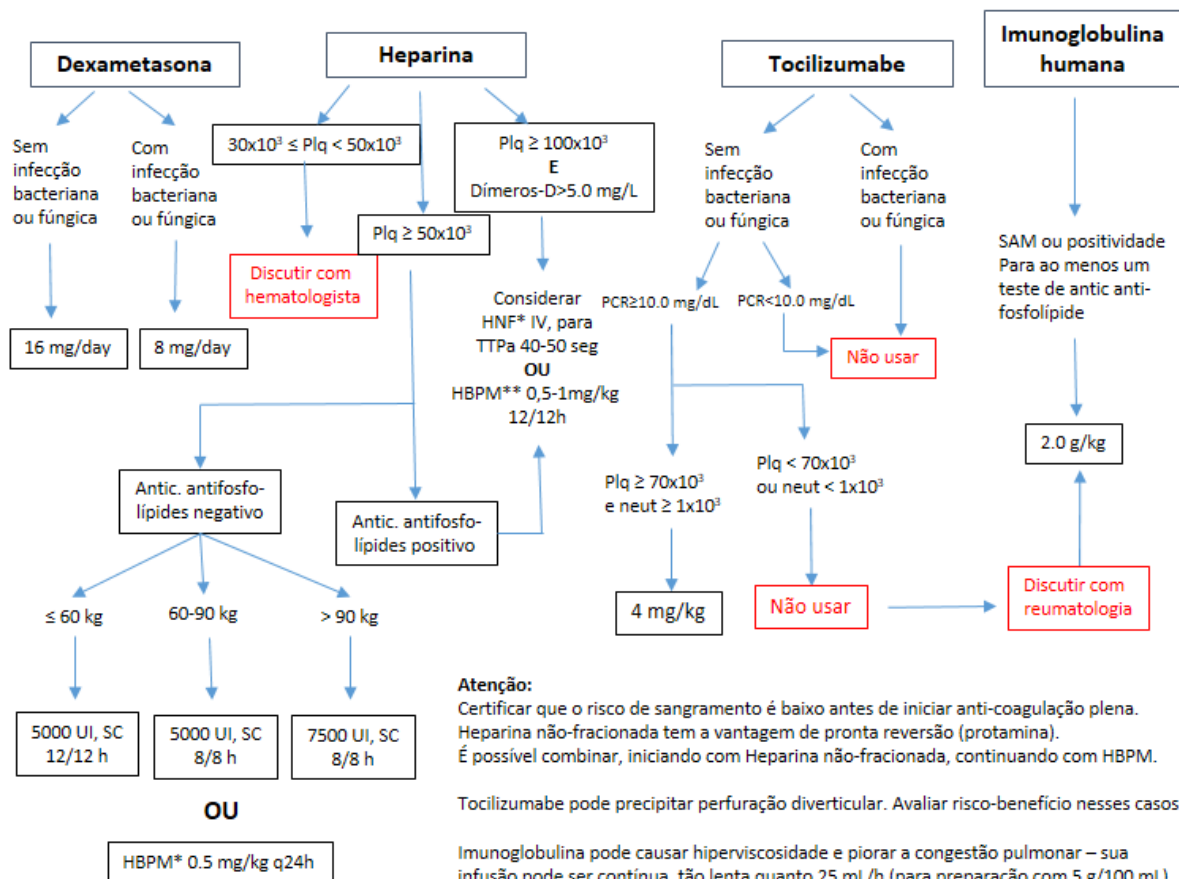
- **Não fazer** tocilizumabe se neutrófilos abaixo de $1.000/mm^3$ ou plaquetas $< 70.000/mm^3$ e se paciente tiver histórico de doença diverticular dos cólons.



- Dosar proteína C-reativa em 72 horas: se queda, não repetir a medicação; se PCR continuar acima de 10 mg/dL e paciente sem infecção bacteriana, **discutir nova infusão**.

No fluxograma abaixo, está representada a abordagem farmacológica para os casos de síndrome hiperinflamatória/SAM secundária à COVID-19:

Para os casos de hiperinflamação e/ou SAM



Atenção:

Certificar que o risco de sangramento é baixo antes de iniciar anti-coagulação plena. Heparina não-fractionada tem a vantagem de pronta reversão (protamina). É possível combinar, iniciando com Heparina não-fractionada, continuando com HBPM.

Tocilizumabe pode precipitar perfuração diverticular. Avaliar risco-benefício nesses casos.

Imunoglobulina pode causar hiperviscosidade e piorar a congestão pulmonar – sua infusão pode ser contínua, tão lenta quanto 25 mL/h (para preparação com 5 g/100 mL).

Para qualquer intervenção acima, não há tempo definido de uso. Reavaliação diária, ou mais amíúde, é necessária para esta definição. **Discutir, se necessário.**

*HNF – heparina não-fractionada

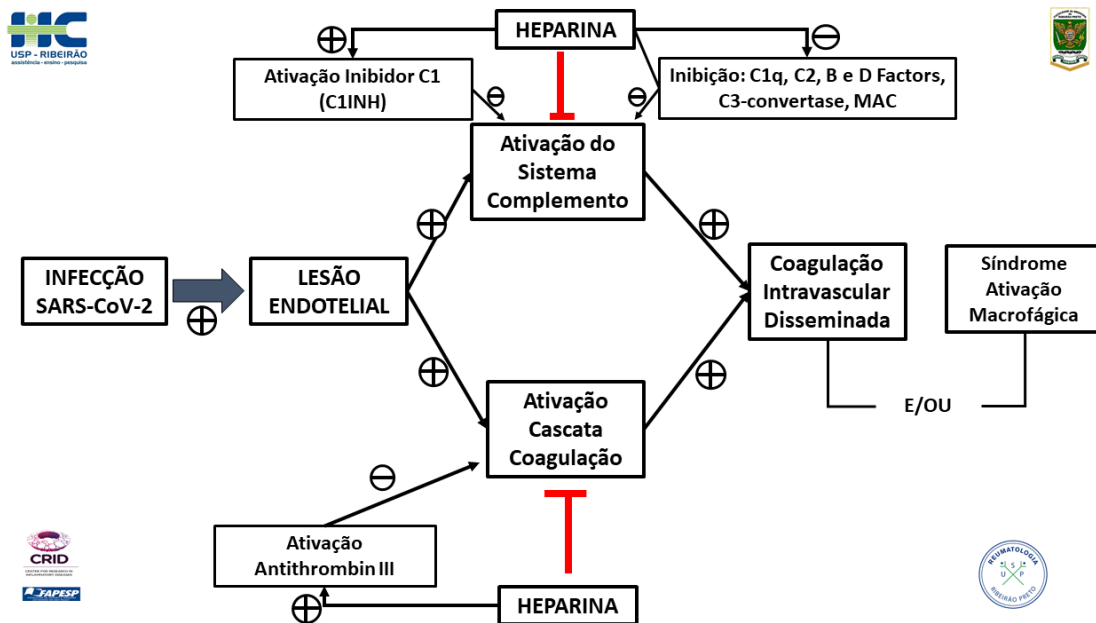
**HBPM – heparina de baixo peso molecular

Nota 1: Em relação ao uso da Imunoglobulina Intravenosa, optamos por sua indicação para os casos com infecção bacteriana devido ao seu custo elevado. A princípio, a IGIV teria indicação de uso com ou sem infecção bacteriana associada.

Nota 2: A heparina não-fractionada está sendo utilizada, não somente pela sua propriedade de aumentar a atividade da antitrombina III, mas também por ser um inibidor da cascata do

sistema Complemento, cuja atividade está pronunciadamente aumentada na resposta inflamatória da COVID-19. Estas interações estão representadas no Fluxograma abaixo

Fluxograma mostrando mecanismos de ação da Heparina na infecção pelo SARS-COV-2



Nota 3: O tempo de manutenção de cada intervenção para hiperinflamação/SAM deve ser avaliado individualmente e discutido, se necessário.

REFERÊNCIAS:

- Mehta P *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, v:385(10229), P1033-1034, 2020
- Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, D'Angelo A, Di Nisio M. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost.* 2016; 115(5):896-904
- 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.
- Mulloy B *et al.*, Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev* 2016; 68:76-141,
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thrombosis Haemostasis*, 02 April 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14821>