

Tratamento da COVID-19 em pacientes adultos

Filipe Piastrelli

Médico Infectologista - SCIH – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Membro da diretoria da APECIH – Gestão 2020-2023

- Sem conflitos de interesse

Atenção!

- Os dados apresentados nesta apresentação estão baseados na literatura científica disponível até novembro de 2020
- O conhecimento sobre a COVID-19 está em contínua evolução e atualizações sempre devem ser consultadas.

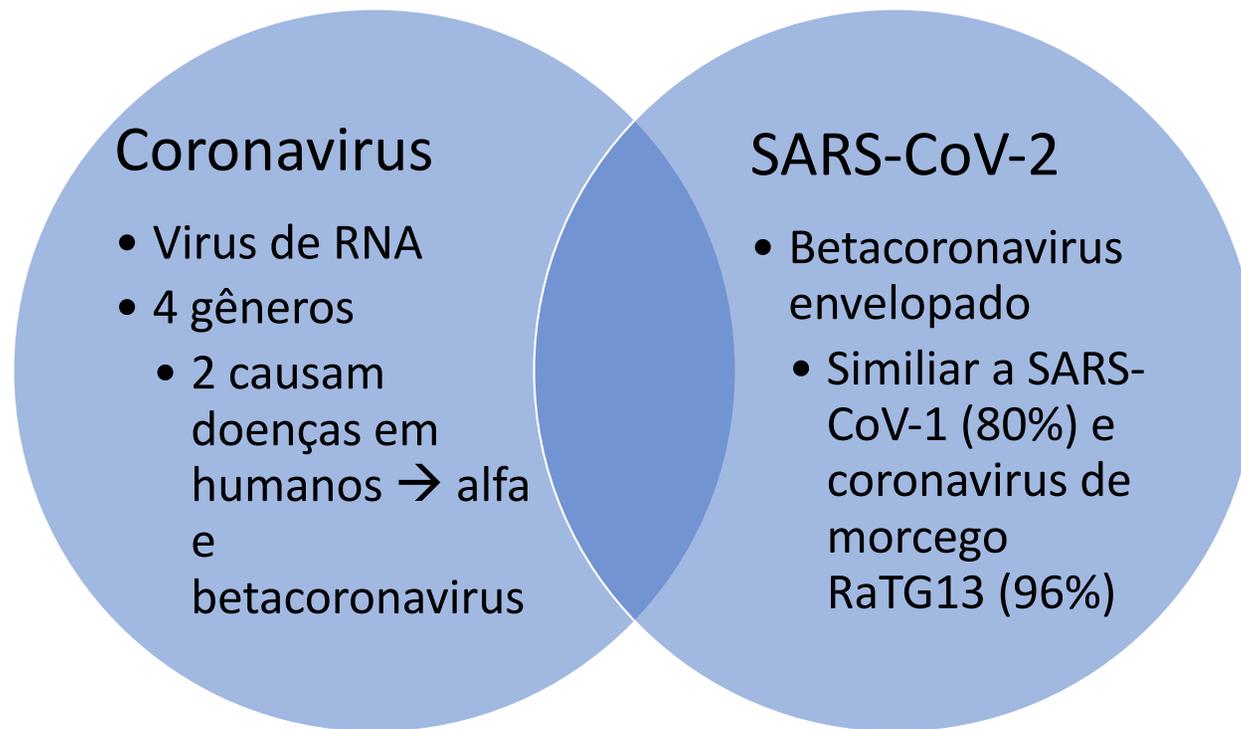
Atenção!

- Não existe tratamento específico aprovado para a COVID-19 até o momento.
- As decisões terapêuticas devem ser individualizadas

Tópicos discutidos

- Contextualização
 - Virologia
 - Transmissão
 - Manifestações clínicas
- Tratamento
 - Suporte
 - Drogas

O que sabemos sobre o vírus?



Ciclo viral

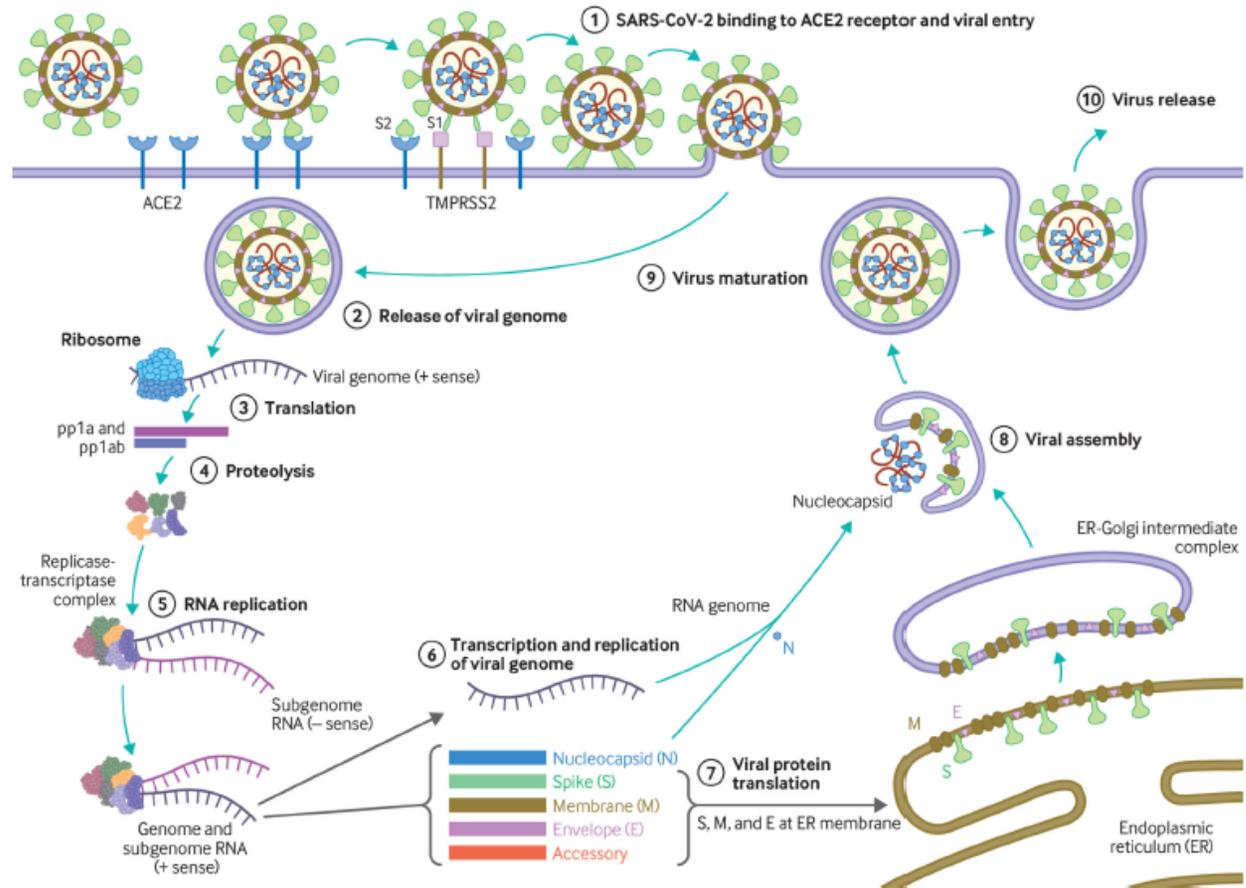
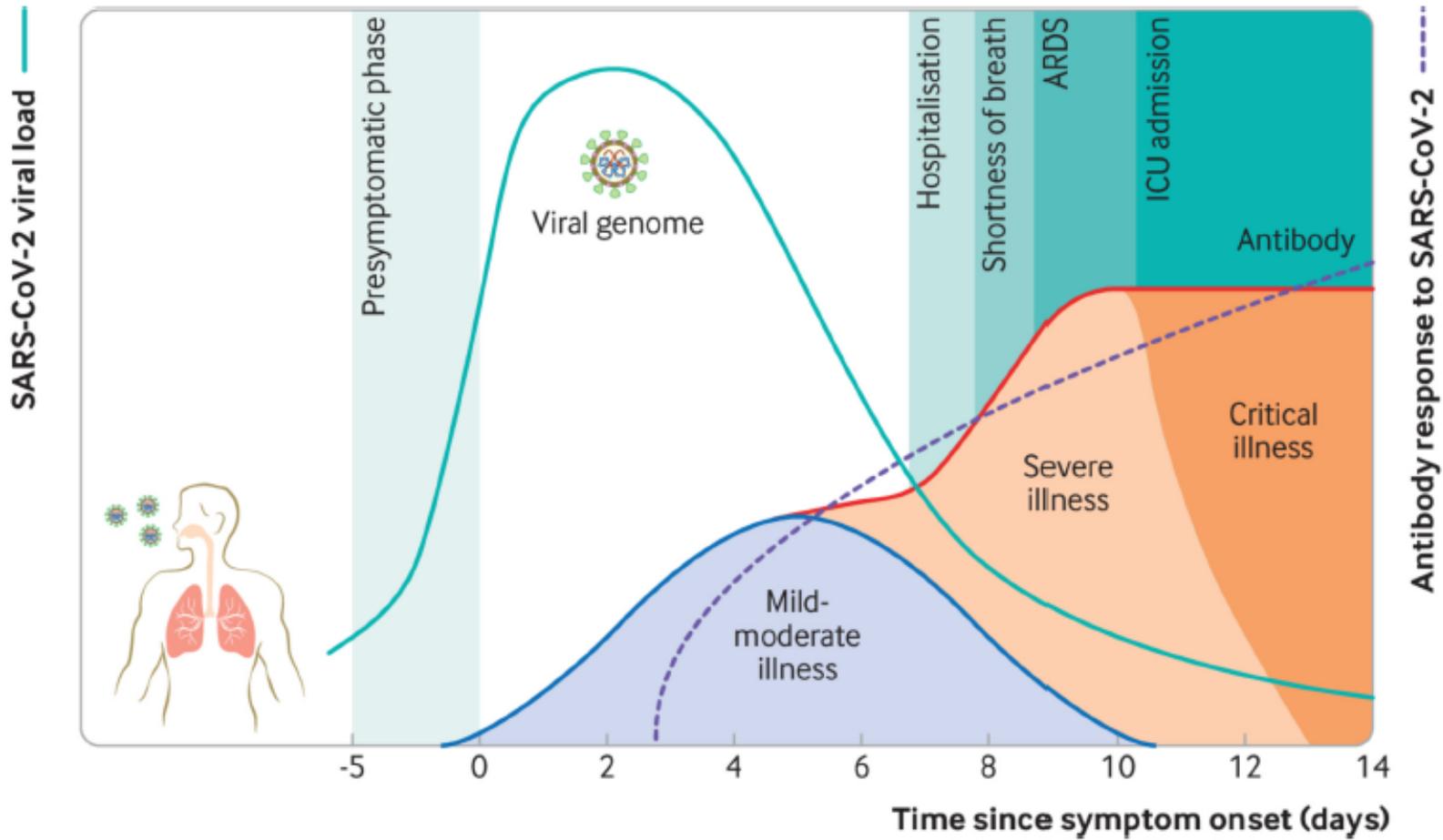


Fig 1 | (1) The virus binds to ACE 2 as the host target cell receptor in synergy with the host's transmembrane serine protease 2 (cell surface protein), which is principally expressed in the airway epithelial cells and vascular endothelial cells. This leads to membrane fusion and releases the viral genome into the host cytoplasm (2). Stages (3-7) show the remaining steps of viral replication, leading to viral assembly, maturation, and virus release

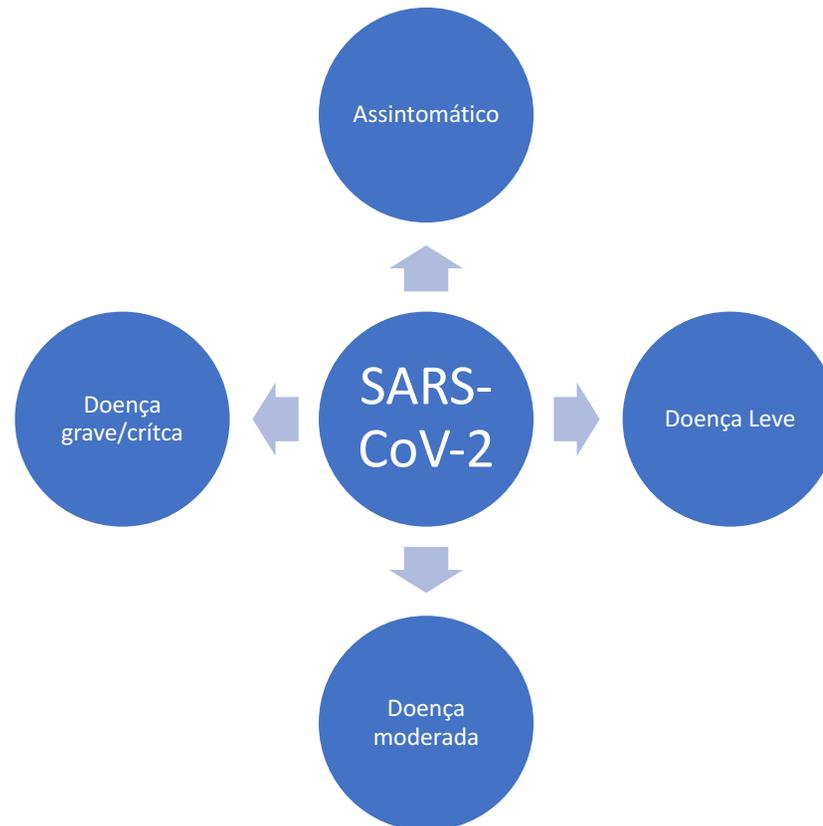


	Asymptomatic or Presymptomatic	Mild Illness	Moderate Illness	Severe Illness	Critical Illness
Features	Positive SARS-CoV-2 test; no symptoms	Mild symptoms (e.g., fever, cough, or change in taste or smell); no dyspnea	Clinical or radiographic evidence of lower respiratory tract disease; oxygen saturation $\geq 94\%$	Oxygen saturation $< 94\%$; respiratory rate ≥ 30 breaths/min; lung infiltrates $> 50\%$	Respiratory failure, shock, and multiorgan dysfunction or failure
Testing	Screening testing; if patient has known exposure, diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing
Isolation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Proposed Disease Pathogenesis	<p>Viral replication (blue arrow) spans from Asymptomatic/Presymptomatic to Severe Illness. Inflammation (red arrow) spans from Moderate Illness to Critical Illness.</p>				
Potential Treatment	<p>Antiviral therapy (blue bar) spans from Asymptomatic/Presymptomatic to Severe Illness. Antibody therapy (yellow bar) spans from Mild Illness to Severe Illness. Antiinflammatory therapy (orange bar) spans from Moderate Illness to Critical Illness.</p>				
Management Considerations	Monitoring for symptoms	Clinical monitoring and supportive care	Clinical monitoring; if patient is hospitalized and at high risk for deterioration, possibly remdesivir	Hospitalization, oxygen therapy, and specific therapy (remdesivir, dexamethasone)	Critical care and specific therapy (dexamethasone, possibly remdesivir)

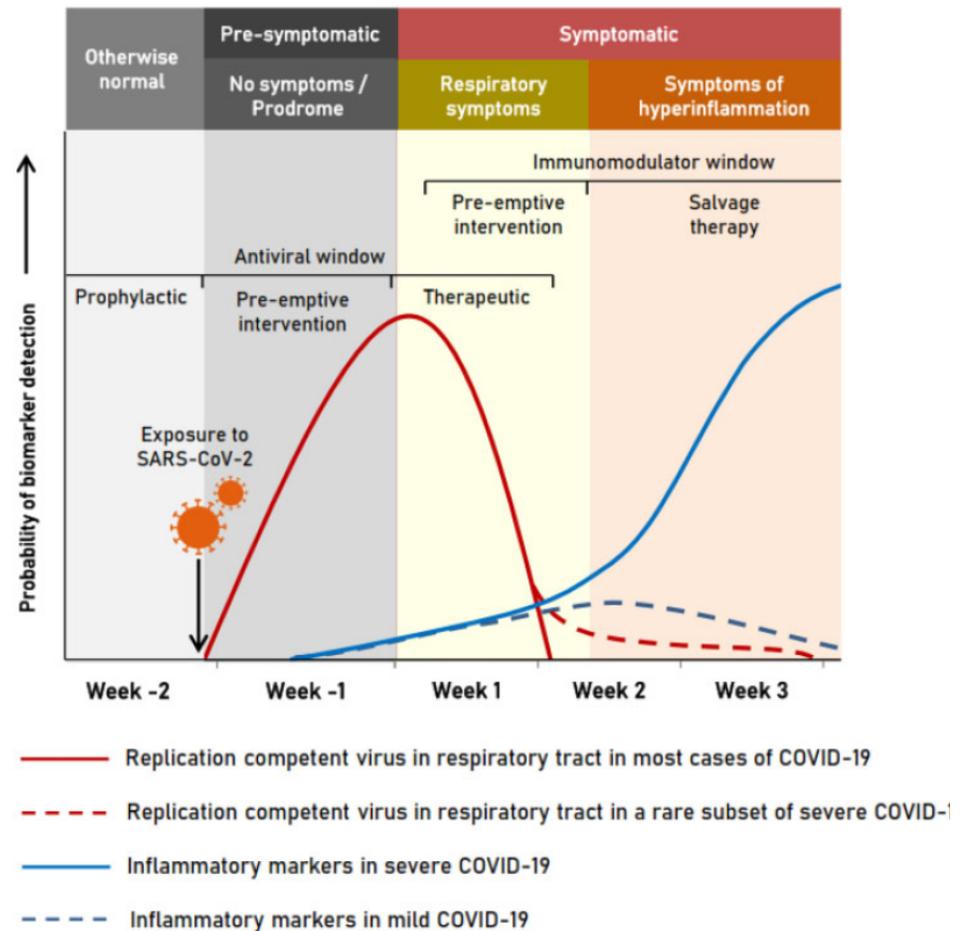
Condições associadas no paciente crítico

- Infecção bacteriana secundária
- Choque séptico e resposta inflamatória da COVID-19
- Disfunção cardíaca
- Eventos tromboembólicos
- Disfunção renal e hepática

Abordagem clínica → Quem é o paciente?



Oportunidades terapêuticas





Doença leve a moderada

Repouso em domicílio

Sintomáticos

Isolamento

Pacientes de risco: oxímetro de pulso para auto-monitoramento.

Considerações importantes

- Suspeita de infecção bacteriana?
 - Antibiótico empírico e suspensão tão logo possível
- Temporada de influenza?
 - Tratamento empírico para influenza até resultados disponíveis

Manejo de paciente crítico

- Controle hemodinâmico
- Suporte ventilatório
 - Cateter nasal de alto fluxo (HFNC) preferencia a VNI
 - VNI trial
 - Prona acordado trial para melhorar oxigenação
 - Não postergar intubação quando há indicação
 - Ventilação para SDRA
 - Prona // Vasodilatador pulmonar // ECMO
- Terapia renal substitutiva

Intervenções farmacológicas

- Antibioticoterapia empírica
- Terapia antiviral
- Terapia imunomodulatória
 - Corticoide
- Terapia adjuntiva

Antibioticoterapia empírica

- Não há dados suficientes que recomendem o uso universal de cobertura antimicrobiana em pacientes com COVID-19
- Não existem dados confiáveis sobre incidência e prevalência de infecção bacteriana sobreposta.
 - 3.5% de coinfeção na apresentação
 - 14% tardiamente na evolução.
- Se ATM for iniciado → avaliação diária para suspensão oportuna.
- Manter os princípios e rotinas dos programas de uso racional de ATM

Remdesivir

- Inibidor da RNA-Polimerase
- Atividade *in vitro* e em modelos animais contra SARS-CoV-2
- ACTT-1: pacientes hospitalizados com infecção do trato respiratório inferior → recuperação mais rápida e menor mortalidade.
- Dados insuficientes para recomendação de uso rotineiro em pacientes com doença leve a moderada

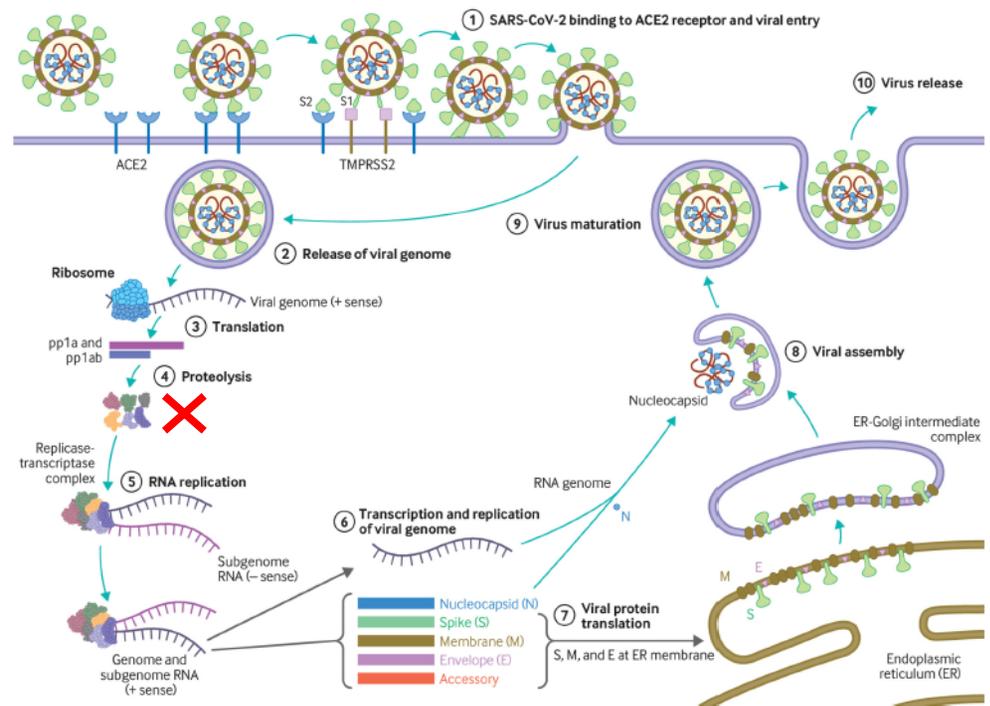
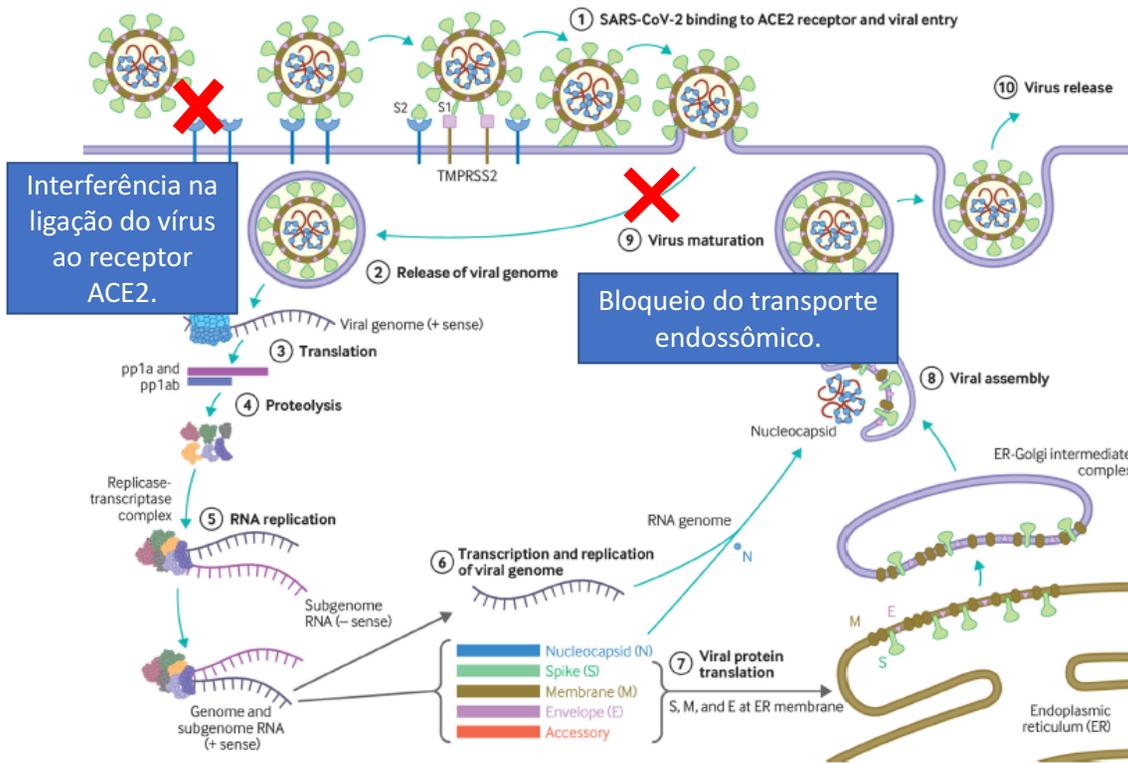


Fig 1 | (1) The virus binds to ACE 2 as the host target cell receptor in synergy with the host's transmembrane serine protease 2 (cell surface protein), which is principally expressed in the airway epithelial cells and vascular endothelial cells. This leads to membrane fusion and releases the viral genome into the host cytoplasm (2). Stages (3-7) show the remaining steps of viral replication, leading to viral assembly, maturation, and virus release

Remdesivir – recomendação de uso

- Pacientes internados com necessidade de suporte de O2
 - 5 dias de uso ou até a alta, o que acontecer primeiro
 - Grupo com benefício de uso
 - Para pacientes que não melhoram após curso de 5 dias, prolongar para 10 dias de uso
- Pacientes em uso de CNAF, VNI, VM ou ECMO
 - Sem diferença observada no tempo de recuperação ou mortalidade
 - Estudo sem poder para detectar diferenças nestes subgrupos
 - Incerteza se o momento de início da droga impacta no resultado
- Não disponível no Brasil até o momento. Não aprovado pelo FDA, autorização de uso.

Cloroquina e hidroxicloroquina



- Droga antimalárica e uso para doenças autoimunes (LES)
- Atividade *in vitro*
- Bloqueio da ligação ao receptor ACE2 e do transporte endossômico
- Efeitos imunomodulatório

Fig 1 | (1) The virus binds to ACE 2 as the host target cell receptor in synergy with the host's transmembrane serine protease 2 (cell surface protein), which is principally expressed in the airway epithelial cells and vascular endothelial cells. This leads to membrane fusion and releases the viral genome into the host cytoplasm (2). Stages (3-7) show the remaining steps of viral replication, leading to viral assembly, maturation, and virus release

Cloroquina e hidroxiclороquina

- RECOVERY: HCQ não diminuiu mortalidade em 28 dias comparado ao cuidado padrão em pacientes hospitalizados.
- COALIZÃO: HCQ ou HCQ + azitromicina não melhoraram desfechos clínicos em pacientes com COVID-19 leve a moderado hospitalizados.
- Outros estudos retrospectivos e observacionais não demonstram benefício em redução de mortalidade, desfechos clínicos ou profilaxia pós-exposição

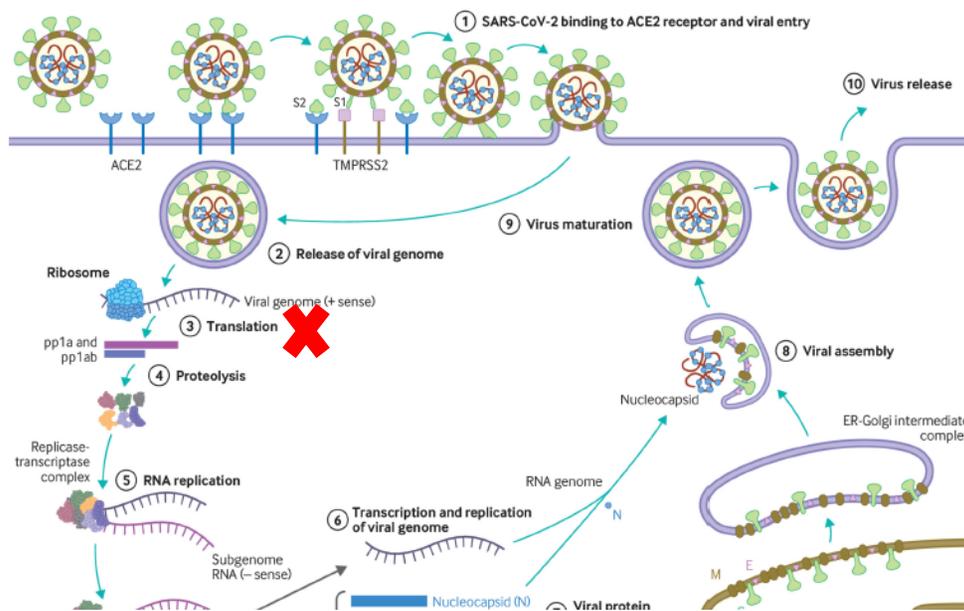
Cloroquina e hidroxiclороquina

- Recomendações:
 - Recomenda **contra o uso** de cloroquina e hidroxiclороquina com ou sem azitromicina para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados (AI)
 - Em pacientes não hospitalizados, Recomenda **contra o uso** de cloroquina e hidroxiclороquina com ou sem azitromicina para o tratamento de COVID-19, exceto em clinical trial (AI)

Ivermectina

- Droga antiparasitária
- Mecanismo antiviral *in vitro*
 - Inibição de proteínas do transporte intracelular
- Inibição da replicação do SARS-CoV-2 em cultura de células
- Dose *in vivo* necessária → 100x maior que a aprovada para uso
- Estudo retrospectivo observacional (ICON (ivermectin in COVID nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19)
 - Mortalidade geral menor no grupo que usou
 - Muitas limitações de dados impedem maiores conclusões.
- **Recomendação:** não utilizar, exceto em *clinical trial*

Lopinavir/ritonavir



- Inibidor da protease
- Atividade *in vitro* na inibição da protease
- Doses elevadas necessárias para efeito *in vivo*.
- Estudo clínico randomizado não demonstrou benefício clínico do uso de LPV/R

Terapia imunomodulatória

- Hiperatividade inflamatória
- Agentes que modulam resposta imune
- Corticoide
- Plasma convalescente
- Anticorpos monoclonais

Corticoide

- Estudo **RECOVERY**
 - Estudo randomizado multicêntrico em andamento
 - 2104 participantes no grupo dexametasona vs 4321 no grupo cuidado padrão
 - 66 anos em média, 64% homem, 56% com comorbidade
 - Mortalidade em 28 dias
 - 29.3% grupo dexametasona vs 41.4% grupo padrão para pacientes em VM
 - 23.3% grupo dexametasona vs 26% grupo padrão para pacientes com demanda de O2
 - Sem benefício de sobrevida no grupo que não demanda O2.
- Recomendação:
 - Dexametasona 6mg/dia ou equivalente
 - Prednisona 40mg/dia, metilprednisolona 32mg/dia, hidrocortisona 160mg dia.

Plasma convalescente

- Administração de plasma de doadores que se recuperaram da COVID-19.
- Pequenos estudos randomizados não demonstraram benefício claro.
- Dados de programa para avaliação do uso de plasma nos EUA sugerem redução da mortalidade quando administrado nos 3 primeiros dias comparado a mais de 3 dias após diagnóstico.
- Não existem dados suficientes para recomendar contra ou a favor do uso de plasma no tratamento

Inibidores de IL

- Inibidor de IL-1
 - anakinra
- Inibidor de IL-6
 - Tocilizumab
- Estudos publicados não demonstram benefício em mortalidade. Reservar uso para avaliação em estudos.

Outras condutas

- Profilaxia de eventos tromboembólicos
 - Sem indicação para pacientes ambulatoriais, exceto se indicado por outras condições
 - Para pacientes hospitalizados, seguir critérios padrões de profilaxia.
- Não existem evidências suficientes para recomendação da reposição de vitamina D, vitamina C e zinco.



Obrigado