Diretrizes Assistenciais para Enfrentamento da COVID-19

9ª Versão - 30/04/2021

Responsáveis pela versão atual

Diretoria Assistencial | DIRASS

Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos

NOTAS TÉCNICAS

Disponível em www.fhemig.mg.gov.br

e na intranet

Diretrizes Assistenciais para o Enfrentamento da COVID-19

2021

ORGANIZADORES

Maria Thereza Coelho Papatela Jabour (coordenador)
Lucinéia Maria de Queiroz Carvalhais Ramos
Aline Cândido de Almeida Pinto Mendes
Gui Tarcísio Mazzoni Júnior
Guilherme Freire Garcia
Isabella Manetta de Morais
Lara Drummond Pava

9ª versão - BELO HORIZONTE - 2021
FHEMIG

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 4

ANEXO I - NOTA TÉCNICA SOBRE A UTILIZAÇÃO DA IVERMECTINA NA COVID-19 8

ANEXO II – NOTA TÉCNICA SOBRE CÂNULA NASAL DE ALTO FLUXO (CNAF) NA COVID-19 EM PACIENTES ADULTOS 22

ANEXO III – NOTA TÉCNICA SOBRE PROCEDIMENTOS DE REALIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS DE ANTÍGENO COVID-19 NAS MATERNIDADES DA FHEMIG 30

ANEXO IV - NOTA TÉCNICA SOBRE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA MEDICAMENTOS EM ESTOQUE CRÍTICO FRENTE A PANDEMIA POR COVID-19 36

ANEXO V - NOTA TÉCNICA SOBRE DILUIÇÃO DE DROGAS PARA SEDAÇÃO. 60

REFERÊNCIAS 65

1. INTRODUÇÃO

Autoras:
Ana Carolina Amaral de Castro Hadad
Lucinéia Maria de Queiroz Carvalhais Ramos
Maria Thereza Coelho Papatela Jabour

Os Coronavírus compõem uma família de vírus que causam infecções respiratórias. O novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi identificado em 31/12/19, após casos registrados na China. Esse vírus é o causador da doença chamada *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19), ou, em português, Doença do Coronavírus.

Os primeiros coronavírus humanos foram isolados pela primeira vez em 1937. No entanto, foi em 1965 que o vírus recebeu o nome coronavírus, em decorrência de seu perfil na microscopia eletrônica, semelhante a uma coroa.

A maioria das pessoas se infecta ao longo da vida com cepas de coronavírus comuns, sendo as crianças pertencentes a faixas etárias menores, as mais propensas a se infectarem com os tipos mais comuns desses vírus. Os coronavírus mais comuns que infectam humanos são o alpha coronavírus (229E e NL63) e o beta coronavírus (OC43, HKU1).

Entre os anos de 2002 e 2003, um tipo específico de coronavírus, o SARS-CoV, provocou um surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave na China, com mais de 900 mortes e 14 países afetados. No final do ano de 2019, um subtipo desse vírus, denominado SARS-CoV-2, foi identificado como o causador de nova epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave, a princípio localizada em Wuhan na China.

A partir de então, houve rápida disseminação do SARS-CoV-2 em nível mundial. Em 11/03/2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a situação de pandemia da COVID-19, diante da detecção do vírus em vários continentes com transmissão sustentada.

Considerando a rápida progressão exponencial do número de casos de COVID-19 no Brasil e em Minas Gerais, os quais decretaram Estado de Calamidade Pública, bem como o potencial de gravidade dessa doença, a qual exige manejo técnico-assistencial específico, a Diretoria Assistencial - DIRASS elaborou esse Protocolo de Diretrizes Assistenciais para Enfrentamento da COVID-19, com objetivo de padronizar as ações assistenciais a serem executadas no âmbito da Rede da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Esse documento visa orientar a equipe assistencial, a fim de

se promover uma resposta mais rápida e eficaz à pandemia, sem deixar de serem observadas as premissas de segurança sanitária, do paciente e do trabalhador.

Neste contexto, com finalidade de descrever a resposta à pandemia de COVID-19 para a população do Estado, a FHEMIG também elaborou o Plano de Capacidade Plena Hospitalar em Resposta à Pandemia de COVID-19 (PCPH-COVID-19/FHEMIG), atualmente em sua quinta versão, no qual faz a oferta de leitos clínicos e de terapia intensiva, de acordo com o acionamento de três fases, a depender da situação epidemiológica e da demanda por internações no Estado. O documento está publicizado no site da FHEMIG para a consulta de todos.

Importante ressaltar que esse Protocolo se trata de sua nona versão, a qual poderá ser alterada a qualquer tempo, diante do dinamismo do contexto epidemiológico, o qual exige adaptações constantes nas ações de saúde a serem implementadas.

Especificamente nessa versão ocorreram:

- Atualização dos dados epidemiológicos do Brasil e de Minas Gerais no Capítulo 2: HISTÓRIA DA DOENÇA E ESTRATIFICAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS, subcapítulo 2.6: IDADE E COMORBIDADES;
- Inclusão de diretrizes para utilização de Teste Rápido de Antígenos COVID-19 em Maternidades no subcapítulo: 3.1.2 TESTES DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS DA COVID-19 do Capítulo 3: MANEJO CLÍNICO DOS PACIENTES SUSPEITOS OU QUE TENHAM TESTADO POSITIVO PARA COVID-19 e no subcapítulo 5.11 MATERNIDADE do Capítulo 5. ORIENTAÇÕES GERAIS POR SETORES ASSISTENCIAIS;
- Atualização do subcapítulo 3.5 TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA: PRINCÍPIOS BÁSICOS;
- Atualização do Capítulo 6: ISOLAMENTO, CONTROLE DE SURTOS E VIGILÂNCIA DE PACIENTE, ACOMPANHANTES, VISITANTES E PROFISSIONAIS DE SAÚDE;
- Inclusão do Capítulo 11: A COMUNICAÇÃO E A INTERAÇÃO EM TEMPOS DE PANDEMIA;
- Atualização do Capítulo 12: PLANO DE COLAPSO PARA O MANEJO DA COVID-19;
- Inclusão do ANEXO III e IV: NOTA TÉCNICA SOBRE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA MEDICAMENTOS EM ESTOQUE CRÍTICO

FRENTE À PANDEMIA POR COVID-19 E NOTA TÉCNICA SOBRE DILUIÇÃO DE DROGAS PARA SEDAÇÃO.

Além disso, todos demais os capítulos foram revisados e ajustados para proporcionar diretrizes atuais e de alta qualidade técnica e científica.

Dessa forma, ressaltamos que estamos em constante acompanhamento das instruções repassadas pelo Ministério da Saúde (MS) e pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG), as quais também sofrem modificações frequentes, frente à rápida evolução de um processo pandêmico. Salientamos ainda que a DIRASS está em processo de atualização constante da literatura nacional e internacional sobre o tema, buscando as melhores referências para aperfeiçoamento desse Protocolo.

NOTAS TÉCNICAS

ANEXO I - NOTA TÉCNICA SOBRE A UTILIZAÇÃO DA IVERMECTINA NA COVID-19

ASSUNTO: Ivermectina na COVID-19: prevenção e tratamento

DEMANDANTE: DIRASS

ELABORAÇÃO: GDA / NUTIS

DATA: 06 /01 /2021

NUTIS / GDA / DIRASS / FHEMIG

A maioria dos pareceres de sociedades médicas, revisões baseadas em evidência (DynaMED, UpToDate, Clinical Practice – BMJ) não indicam a ivermectina como tratamento profilático, para casos leves ou para casos graves da COVID-19. Porém, é uma medicação comumente usada em protocolos localizados ou pela classe médica, baseada em um racional de eficácia sem comprovação em estudos clínicos de qualidade.

1. CONTEXTO

- A FHEMIG, no seu protocolo de COVID-19, não indica a ivermectina para profilaxia ou tratamento da COVID-19. Na revisão do protocolo clínico de COVID- 19, estamos realizando uma avaliação de novas publicações sobre ivermectina na COVID-19, para melhor posicionamento da Instituição.
- A fisiopatologia da COVID-19 geralmente é dividida em três fases: fase assintomática, fase sintomática leve e fase sintomática grave. As duas primeiras relativas à replicação viral e a terceira como reflexo de citocinas inflamatórias.
- As ações confirmadas (in vitro) da ivermectina são redução da concentração inibitória máxima plasmática do SARS COV 2 em dose 35 vezes maior que a dose recomendada para tratamento de verminose e uma dose 25 vezes maior para a inibição no tecido pulmonar.
- Pode ainda ter efeito anti-inflamatório, ainda não confirmado, com diminuição do TNF alfa, IL1 e IL6, e suprime a translocação de NF-kB induzida por LPS.
- Em ratos a ivermectina diminuiu a hipersecreção respiratória e o recrutamento de células imunes no lavado broncoalveolar (Portmann-Baracco).
- Os efeitos tóxicos relatados foram vômitos, taquicardia, anormalidades no ECG, flutuações da pressão arterial, sonolência, ataxia, midríase. Outros dados de toxicidade relatados com mais de 1% de ocorrência incluíram elevação na alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (2%), náuseas (2%), diarreia (2%), diminuição da contagem de leucócitos (3%), edema periférico (3%), taquicardia (3%), tontura (3%) e prurido (3%). Um estudo farmacocinético de 166 pacientes relatou efeitos colaterais de cefaleia (6%), dismenorreia (5,5%), sintomas de infecção respiratória superior (1,8%) e diarreia (1,8%) (Rajter).

2. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Esta avalição se fundamenta em sumários baseados em evidências científicas (Dynamed, UpToDate, Clinical Practice – BMJ) e em metanálises. Os estudos mais importantes, os Randomised Controlled Trial - RTC, serão analisados quanto à qualidade e resultados.

Pergunta PICO 1	
Pacientes	Contatos possíveis com COVID-19
Intervenção	Ivermectina
Comparador	Cuidados habituais – isolamento, máscara.
***Outcome* - desfecho**	Percentual de contágio pela COVID-19, eventos adversos.

Pergunta PICO 2	
Pacientes	COVID-19 leve
Intervenção	Ivermectina
Comparador	Cuidados habituais
***Outcome* - desfecho**	Sintomas clínicos, evolução para casos graves, mortalidade, eventos adversos.

Pergunta PICO 3	
Pacientes	COVID-19 grave

Intervenção	Ivermectina
Comparador	Cuidados habituais
***Outcome* - desfecho**	Sintomas clínicos, evolução para casos graves, mortalidade, eventos adversos.

3. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Referência **Profilaxia**	**Descrição do estudo**	**Desfechos**	**Resultados principais**	**Qualidade e nível da evidência**
Elgazzar A et al. **Preprint sem revisão por pares**	Estudo envolvendo 6 grupos, 4 de tratamento e dois de profilaxia. Pacientes de 14 a 80 anos Para profilaxia, um grupo de 100 contatos domiciliares ou profissionais de saúde com pacientes contaminados usando ivermectina e EPI foram comparados com 100 pacientes com EPI. 400 mic/kg (max 24 mg) 1 x ao dia, repetir em 7 dias, pela manhã em jejum	Conversão de PCR de COVID-19 em 2 semanas	No grupo com ivermectina, houve 2% de infecção por Covid-19 e no grupo controle 10% (p<0,05)	Randomização ou alocação cega não relatados. Não informado estatística de chance de infecção ou intervalo de confiança. Não relatadas as perdas do estudo. As diferenças entre os grupos que receberam profilaxia ou só EPI não foram relatadas (os grupos são muito diferentes?). Evidência muito baixa

Shouman W **Registro em clinical trials,** **Preprint sem revisão por pares**	Estudos com familiares de contatos de pacientes com diagnóstico de COVID-19, Pacientes de 16 a 70 anos. Randomização sequencial, não cego – aberto. Dose de ivermectina $40\text{-}60\ kg\ (15mg/dia)$ $60\text{-}80kg$ $(18mg/dia) > 80kg$ $(24mg/dia)$ Repetir em 72 horas.	Sintomas: tosse, febre, dor de garganta, dispneia, diarreia, mialgia. Teste SWAB COVID-19.	No grupo ivermectina n= 203, 7,4% tiveram sintomas e no grupo controle n= 103, 58,4% tiveram sintomas. RR=0,11 Sem relato de resultados de PCR Eventos adversos leves relatados: náuseas, diarreia, dor abdominal, fadiga tonteira, em 11% do grupo intervenção.	Randomização sem alocação cega, estudo aberto, com perda de 10% de seguimento, não revisto por pares, com relato incompleto de desfechos, Não se sabe se os sintomas respiratórios eram devido ao COVID-19e se os grupos eram similares quanto a dados pessoais ou de e exposição. Evidência muito baixa
Behera P et al. **medRxir** **Preprint sem revisão por pares**	Estudo hospitalar caso controle, onde pacientes com COVID-19 + foram comparados com grupo controle selecionados com características semelhantes. Outras profilaxias foram usadas, como cloroquina, vitamina C. Maioria dos pacientes com menos de 30 anos de idade	Infecção por COVID-19	Duas doses ou mais de ivermectina foram relacionadas com diminuição do risco de COVID-19 OR= 0.27 (0.14 to 0.47) Dose única de ivermectina não foi suficiente para prevenção OR= 1.23 (0.43 to 3.50)	Estudo caso controle, tendo como fatores de confusão o uso de outras profilaxias, população muito jovem, diferenças em hábitos de vida. O alto valor do OR e intervalo de confiança curto podem elevar o grau do estudo, mas também pode ser rebaixado por fatores de confusão. Será aplicável para pacientes com outras idades ou pessoas com outros hábitos de vida? Evidência muito baixa

Referência COVID-19 leve	Descrição do estudo	Desfechos	Resultados principais	Qualidade e nível da evidência
Podder C et al.	Estudo aberto, randomizado, utilizando dois grupos com COVID-19 leve, um grupo com uso de ivermectina e outro com cuidados habituais. Pacientes acima de 18 anos, randomização com alocação cega, analise ITT. 32 pacientes no grupo ivermectina (1 dose de 200 mig/kg e 30 no grupo controle e cuidados habituais (doxiciclina por 7 dias, antitussígenos e antipiréticos	Tempo de resolução dos sintomas, positividade do PCR em 10 dias.	Não houve diferença entre os grupos quanto à resolução dos sintomas e resultados de PCR.	Estudo não cego, de qualidade moderada. Pequena amostra de pacientes, pelos critérios de seleção do estudo. Foi usada uma única dose de ivermectina, menor que outros estudos. Evidência baixa
Chowdhury et al. **Preprint sem revisão por pares**	Estudo randomizado, Ivermectina 200µgm/kg dose única + Doxiciclina 100 mg BID por 10 dias no grupo A (n= 60), e hidroxicloroquina 400 mg/dia 1, após 200mg BID por 9 dias + azitromicina 500 mg por 5 dias no grupo B *(n= 56). Randomização aleatória, sem cegamento.	Tempo para resolução dos sintomas e negativação do PCR COVID-19	Não houve diferença significativa entre o tempo de negativação do PCR e tempo de resolução dos sintomas entre os dois grupos.	Estudo não cego, sem relato de ITT, com uso de duas drogas no grupo tratamento e grupo controle, confundindo o papel da ivermectina. Dose baixa de ivermectina. Evidência baixa

Elgazzar A et al. **Preprint sem revisão por pares**	Estudo envolvendo 6 grupos, 4 de tratamento e dois de profilaxia. Grupo I: 100 pacientes com leve/moderada COVID-19 receberam ivermectina por 4 dias mais o tratamento padrão; Grupo II: 100 pacientes com leve/moderada COVID-19 receberam hidroxicloroquina e tratamento padrão. Dose de ivermectina 400 mic/kg máximo de 24 mg. Tratamento habitual- azitromicina, paracetamol, vitamina c, zinco, lactoferrina, acetil cisteína, heparina se dímero d > 1000.	Sintomas, negativação do PCR, eventos adversos.	Houve melhora da ivermectina quanto a dados laboratoriais, quanto a melhora clinica (99% x 74%), óbitos (1% x 22%), Tempo de internação (5 x 15 dias) e negativação do PCR (5 x 10 dias) P<0,001	Randomização ou alocação cega não relatados. Não informado intervalo de confiança. Não relatadas às perdas do estudo. Cegamento relatado, mas não explicitado. É estranho que não houve nenhuma perda de pacientes nos 6 grupos de estudo. Evidência baixa

Referência COVID-19 grave	Descrição do estudo	Desfechos	Resultados principais	Qualidade e nível da evidência
Elgazzar A et al. **Preprint sem revisão por pares**	Estudo envolvendo 6 grupos, 4 de tratamento e dois de profilaxia. Grupo I: 100 pacientes com COVID-19 grave receberam ivermectina por 4 dias mais o tratamento padrão; Grupo II: 100 pacientes com COVID-19 grave receberam hidroxicloroquina e tratamento padrão. Dose de ivermectina 400 mic/kg máximo de 24 mg. Tratamento habitual- azitromicina, paracetamol, vitamina c, zinco, lactoferrina, acetil cisteina, heparina se dímero d > 1000.	Sintomas, negativação do PCR, eventos adversos.	Houve melhora da ivermectina quant0 a dados laboratoriais, quanto à melhora clinica (94% x 50%), óbitos (4% x 30%), Tempo de internação (6 x 18 dias) e negativação do PCR (6 x 12 dias) P< 0,001	Randomização ou alocação cega não relatados. Não informado intervalo de confiança. Não relatadas às perdas do estudo. Cegamento relatado, mas não explicitado. É estranho que não houve nenhuma perda de pacientes nos 6 grupos de estudo. Evidência baixa

Hashin H A et al. **MedRvix** **Preprint sem revisão por pares**	Estudo randomizado de pacientes com COVID-19 em vários em 2 grupos: Grupo I- 70 pacientes em uso de ivermectina 200 mcg/kg por 3 dias mais doxiciclina e tratamento convencional 48 leve/moderado, 11 graves e 11 críticos. E grupo II- terapia padrão – 40 moderados e 11 graves. Os pacientes críticos foram escolhidos para o grupo de tratamento Randomização por data de entrada, números pares e impares. Terapia padrão, vitaminas c ed zinco e esteroides.	Tempo de melhora dos sintomas, progressão da doença e mortalidade.	Comparação grupo ivermectina/ doxiciclina x terapia padrão. 1- Progressão da doença, todos pacientes (4,28% x 10% p=0,19) quadro LM, graves (9 x31% p= 0,15) 2- Mortalidade de todos pacientes (2,85 x7,14% p= 0,14) quadros LM (0 x 0%) e graves (0 x 27,7% p= 0,052) 3- Tempo de melhora clinica todos os pacientes (10,6 x 17,9 dias p<0,0001) 4- LM (6,3 x 13,6 p< 0,0001), grave (ns)	Randomização por dias pares ou impares pode levar a viés de seleção. Há uma seleção de diferentes grupos de pacientes nos grupos de intervenção e controle, formado pequenos subgrupos que dificultam a interpretação. Não houve diferença significativa nos desfechos mais importantes, progressão da doença e mortalidade, mas houve melhora no tempo de melhora clínica com ivermectina. Evidência baixa

Rajter JC et al.	Estudo caso controle em 4 hospitais da Flórida Grupo ivermectina - 173 pacientes e grupo controle 103 pacientes, tratamento padrão com hidroxicloroquina e azitromicina Dose de ivermectina 200 mcg/kg em dose única ou repetida em 7 dias.	Mortalidade, extubação, tempo de permanência	Menor mortalidade no grupo da ivermectina (15.0% vs 25.2%; OR= 52; 95% CI= 0.29-0.96; P=0.03). Menor mortalidade no grupo de doença pulmonar grave (38.8% vs 80.7%; OR= 0.15; 95% CI= 0.05-0.47; P=0.001) Sem diferenças na taxa de extubação ou permanência hospitalar. NNT de 8,9 para redução de mortalidade em analise pareada	Estudo retrospectivo, com possíveis limitações de efeitos em grupos de intervenção e controle, dose de ivermectina e outras drogas não controladas. Estudo de baixa evidência
Padhy et al. **Metanalise**	Metanálise com inclusão de 4 estudos observacionais e 629 pacientes. 327 receberam ivermectina.	Mortalidade por todas as causas, melhora clínica.	Mortalidade por todas as causas - houve melhora no grupo da ivermectina (OR= 0,53; CI 0,29-0,96) RA = 54/1000 Melhora clínica (OR= 1,95 CI =1,09- 3,49) RA= 61/1000	Muito baixa evidencia devia a vários vieses, inconsistência, viés de publicação, efeitos indiretos. Existe um pequeno efeito de melhora na mortalidade e clínica, com necessidade de comprovação por ensaios clínicos.

4. DISCUSSÃO

Ivermectina na profilaxia de COVID-19 – todos os trabalhos avaliados são de baixa qualidade, isto é, os resultados podem ser alterados em caso de RTC de melhor qualidade. Há um problema de randomização nos estudos, levantando a dúvida se os pacientes com piora são pacientes com maior risco de contágio por COVID-19, assim como pacientes mais jovens no estudo de Behera.

Os dados positivos podem ser questionados nos estudos de Elgazzar por questões de randomização, no de Shouman por relato incompleto de dados (sem dados de diagnóstico por PCR-COVID-19) e no de Behera, por ser estudo caso controle, idade baixa dos participantes e fator de confusão com outras profilaxias. Neste estudo a profilaxia com ivermectina em uma dose mensal não foi suficiente para profilaxia. Como resultados, houve diminuição dos casos de COVID-19 ou sintomas associados de 77 a 89% dos casos. Um estudo achou que são necessárias mais que uma dose para profilaxia efetiva.

Ivermectina para tratamento de casos leves a moderados - todos os estudos trazem confusão pelo uso de drogas associadas, como hidroxicloroquina ou antibióticos. Um estudo de melhor qualidade, de dose pequena de ivermectina e pequeno número de participantes, não mostrou diferença nos desfechos de melhora clínica ou negativação do PCR. Outro estudo também não mostrou diferença entre grupos. Porém, o estudo de Elgazzar mostrou melhora em todos os parâmetros.

Ivermectina para tratamento de casos graves - dados contraditórios de estudos de baixa qualidade mostram melhora da mortalidade (2 estudos) ou ausência de melhora (1 estudo). Dados são diversos nos estudos quanto ao tempo de internação e melhora clínica. Diminuição importante de mortalidade de até 85%, e NNT=9 em um estudo observacional, não foi confirmado por metanálise de baixa qualidade, que mostrou efeito discreto na mortalidade com o uso de ivermectina (54/1000).

Eventos adversos da ivermectina: os eventos adversos graves não foram relatados nos estudos, porém eventos leves aconteceram em até 11% dos pacientes.

Dose de ivermectina: variou de dose única de 200 mcg/kg até dose de 400 mic/kg, por 3 a 4 dias. Alguns trabalhos repetiram a dose 3 a sete dias após a primeira dose. Em geral a dose máxima utilizada foi de 24 mg.

Incertezas no uso de ivermectina na COVID-19

1- O racional para o uso antiviral, isto é, ação in vitro contra o SARS COV 2, não

encontra explicação em uso clínico, já que a dose deveria ser no mínimo 25 vezes maior com toxicidade inaceitável. Há necessidade de outro racional.

2- O racional para uso anti-inflamatório na fase tardia também não foi confirmado por estudos em pacientes com COVID-19 grave, sendo especulativo no momento.

3- A dose usada nos estudos varia muito e é fator de confusão. Por exemplo, uma dose única mais baixa de 200 mcg/kg não foi capaz de se mostrar preventiva em trabalhadores de saúde jovens em estudo de Behera, mas teve efeito em diminuição de mortalidade em pacientes graves no estudo de Rajter

4- A utilização de outras drogas experimentais concomitantes em quase todos os estudos é um fator que confunde a possível eficácia da ivermectina (azitromicina, doxiciclina, hidroxicloroquina, vitaminas C e D, etc).

5- Os resultados contraditórios de eficácia tanto na profilaxia, casos leves e graves, indicam a necessidade de estudos de qualidade para comprovar ou não sua eficácia.

6- Incerteza de ação em doentes graves e críticos, onde os resultados variam de nenhum (Hashing) até 47% de diminuição (Radjer).

5. CONCLUSÃO

DA EVIDÊNCIA À RECOMENDAÇÃO			
População: pacientes com COVID-19, ou em contato de risco para COVID-19.			
Intervenção/comparador: uso de ivermectina associada ou não a outras medicações x cuidados habituais.			
Subgrupos: pacientes em profilaxia, caso leves e casos graves.			
Domínio da decisão	**Julgamento**	**Motivos do julgamento**	**Subdomínios influenciando o julgamento**

Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	Efeitos desejáveis incertos, efeitos adversos graves poucos frequentes, e leves em até 11%.	Droga de baixa toxicidade Fatores confundidores não controlados	Não houve influencia dos grupos de profilaxia, doentes moderados e graves quanto a melhor efeito ou eventos adversos.
Confiança na estimativa de efeito (qualidade da evidência)	Muito baixa	RTC e estudos observacionais com muitos vieses	
Valores e preferências	Medicação de baixo risco com poucos eventos adversos graves, acessível, são fatores favoráveis. Uso indiscriminado de droga com eficácia incerta pode levar a gastos públicos desnecessários e a falsa confiança pode levar a diminuição de medidas preventivas eficazes (isolamento social, uso de máscaras).	Droga tem sido usada em larga escala na profilaxia e tratamento da COVID-19, por um racional inadequado e acessibilidade. Existe uma elevada confiança dos profissionais e pacientes em qualquer tratamento especulativo, mesmo que sem confirmação de eficácia, em uma situação de pandemia com alto risco de mortalidade e sem terapia específica eficaz disponível.	
Utilização de recursos	Sua utilização em larga escala poderia levar a altos custos públicos e particulares sem eficácia comprovada, levar a uma falsa sensação de segurança, com relaxamento das medidas preventivas e expectativas incertas em pacientes graves.		
Força geral da recomendação	Recomendamos CONTRA sua utilização por alto grau de incerteza.		

Síntese da evidência à recomendação	Devido ao alto grau de incerteza por evidências de muito baixa qualidade, ao racional fisiopatológico inadequado, resultados clínicos conflitantes, doses utilizadas não padronizadas e outros fatores confundidores, recomendamos CONTRA sua utilização na COVID-19 até maior esclarecimentos por publicações de melhor qualidade.

6. RECOMENDAÇÃO

( ) Forte a favor	**( ) Fraca a favor**	**(x) Incerta**	**(x) Contra**

7. REFERÊNCIAS

BEHERA P, PATRO BK, SINGH AK, et al. **Role of Ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among health care workers in India.** medRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661.

CHOWDHURY ATMM, SHAHBAZ M, KARIM MR, ISLAM J, GUO D, HE S. **A randomized trial of Ivermectin-Doxycyclineand Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID-19 patients.** Research Square 2020.https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1.

ELGAZZAE et al. **Eficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic.** Research square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs- 100956/v1.

Front-Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC). **Condensed Summary of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19** [FLCCC Alliance; Version 4; Nov. 28, 2020].

HASHIM HA, MAULOOD MF, RASHEED AM, FATAK DF, KABAH KK, ABDULAMIR AS. **Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq.** medRxiv. 2020.

PADHY BM at al. **Therapeutic potential of ivermectin as add-on treatment in COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 23, / 462- 469, 2020.

PODDER CS, CHOWDHURY N, SINA MI, HAQUE W. **Outcome of ivermetin treated mild to moderate COVID-19 cases: asingle centre, open label, randomized controlled study**. IMC J Med Sci 2020; 14(2).

PORTMANN-BARACCO A et al. 19 **Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectinand Its Potential Use in COVID-19.** Arch Bronconeumol. 2020;56(12):831–836.

RAJTER JC, SHERMAN MS, FATTEH N, VOGEL F, SACKS J, RAJTER JJ. **Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19** (ICON study). Chest. 2020. 28.

SHOUMAN W. **Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19.** Clinical Trials.gov. 2020. NCT04422561.

ANEXO II – NOTA TÉCNICA SOBRE CÂNULA NASAL DE ALTO FLUXO (CNAF) NA COVID-19 EM PACIENTES ADULTOS

ASSUNTO: Cânula Nasal de Alto Fluxo (CNAF) na COVID-19 em pacientes adultos

DEMANDANTE: DIRASS

ELABORAÇÃO: GDA / NUTIS

DATA: 16 /03/2021

NUTIS / GDA / DIRASS / FHEMIG

CONTEXTO

No tratamento da insuficiência respiratória pela doença causada pelo novo coronavírus, COVID-19, a oxigenoterapia é parte fundamental.

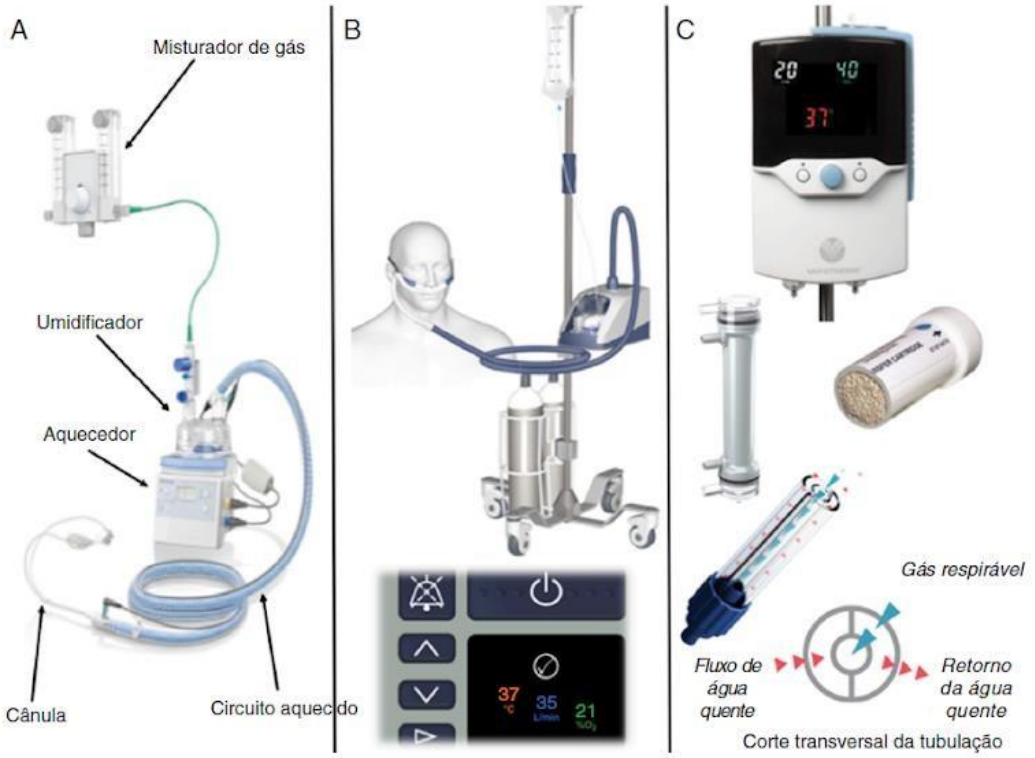
Ela pode ser oferecida por cateter nasal, máscaras faciais e dispositivos não invasivos como a ventilação não invasiva (VNI) e o Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF).

Em pacientes com COVID-19 e com falha na oxigenoterapia por cateter nasal, trabalhos anteriores com indicação precoce de ventilação mecânica observaram alta mortalidade, de 61 a 96% (Patel et al, 2020).

A VNI inicialmente foi pouco considerada no tratamento da COVID-19 devido ao risco potencial de disseminação do vírus e contaminação dos profissionais de saúde. Porém isto está sendo questionado e esta estratégia (CNAF) tem potencial de evitar a ventilação mecânica, associada a alta mortalidade nestes pacientes.

As possíveis vantagens do CNAF são a manutenção da fração inspirada de O2 (FiO2) constante e conhecida, geração de PEEP (positive end expiratory pressure), redução do espaço morto anatômico, melhora do *clearence* do muco ciliar e diminuição do trabalho respiratório (Colaianni-Alfonso N et al, 2020).

O objetivo desta Nota Técnica é avaliar as recomendações atuais da utilização do CNAF na COVID-19 e verificar se há vantagem desta estratégia em comparação à ventilação mecânica (VM) e à VNI.



Fonte: Slain *et al*, 2017 [1]

Componentes básicos do CNAF incluem: um gerador de fluxo, de até 60 l/m; um misturador de ar/oxigênio que atinge concentrações de 21 % a 100% irrespectivamente do fluxo; e um umidificador. Para evitar condensação, o gás aquecido e umidificado é fornecido por um tubo e um cateter nasal alargados.

A seleção de candidatos a receber a terapia de CNAF são: os que mostram uma piora da PaO2/FiO2 < 300, requerendo oxigenioterapia convencional maior que 10 l/m; FR > 25 irpm; e aumento do trabalho respiratório com ou sem uso de musculatura acessória.

Para o prognóstico no uso do cateter do CNAF pode-se utilizar o índice ROX -6 (relação entre SaO2/FiO2/FR) em 6 horas após início da terapia.

1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

✔ Busca nas bases de evidências avaliadas: DynaMed, UpToDate, BMJ Best Practice e Sociedades de especialidades.

✔ Estratégia com base na pergunta PICO (população, intervenção, controle, outcome-desfechos).

2. RESULTADOS

Pareceres de Sumários e Sociedades Médicas e Governamentais

- **UpToDate:** As opções para pacientes que necessitam de maiores quantidades de oxigênio quando a doença progride são o CNAF e a VNI. Na insuficiência respiratória hipoxemica aguda, a preferência inicial é pelo CNAF, ainda que baseada em dados inconsistentes e limitados que favorecem o CNAF em comparação à VNI em pacientes COVID-19 e não COVID-19. Um estudo clínico sugeriu que o CNAF pode diminuir o uso da VM. Entretanto a VNI pode ter sua indicação comprovada na insuficiência respiratória hipercapnica, exacerbação aguda da DPOC, edema pulmonar cardiogênico e desordens do sono.

- **DynaMed:** Este sumário descreve as recomendações do NIH e da Society of Critical Care Medicine (SCCM): CNAF é recomendado em comparação à VNI para adultos com COVID- 19 e insuficiência respiratória hipoxêmica após falha da terapia convencional com O2 (NIH Grade BIIa). A SO2 deve ser mantida no máximo até 965 (recomendação forte). Recomenda-se CNAF em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica após falha da terapia convencional com O2 (SCCM recomendação fraca).

- **NIH - National Institute of Health:** para adultos com COVID-19 e insuficiência respiratória hipoxêmica após falha da terapia convencional com O2, o NIH americano recomenda CNAF quando se compara à VNI (BIIa).

- **Society of Critical Care Medicine - SCCM:** Para adultos com COVID-19 e insuficiência respiratória hipoxêmica, sugere-se utilizar CNAF comparado com a terapia de O2 convencional e VNI (recomendação fraca). Caso o CNAF não esteja disponível e a intubação não for urgente, sugere-se uma tentativa com VNI e monitoramento a curto prazo (recomendação fraca).

- **NHS - National Health Service:** O NHS da Inglaterra recomenda a CPAP como a forma preferencial de VNI nos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica, não indicando o uso de CNAF devido à ausência de evidência forte, ao possível risco de sobrecarga e falha do fornecimento local de oxigênio e ao risco de disseminação da infecção. A CPAP precoce pode ser uma ponte para a ventilação mecânica invasiva (VM). Reserve-se o uso da BIPAP para os pacientes com insuficiência ventilatória hipercápnica aguda ou crônica.

Pergunta PICO		Descritor DECS e/ou MESH
Pacientes	Pacientes adultos em insuficiência respiratória com COVID-19 em piora após oxigenioterapia convencional	Bronchiolitis, intensive care units, children e infant
Intervenção	Cânula nasal de alto fluxo	"High-Flow Oxygen Therapy
Comparador	Oxigenioterapia convencional Ventilação não invasiva, Intubação orotraqueal	Continuous Positive Airway Pressure, "Respiration, Artificial", "Ventilators, Mechanical" e Noninvasive Ventilation
Outcome - desfecho	Indicação de intubação orotraqueal, Mortalidade, Tempo de hospitalização, Falha terapêutica Risco de aerolização, dispersão e transmissão da infecção	"Intubation, Intratracheal", PICU, Mortality, Length of Stay, "Treatment Failure"

Referência	Descrição do estudo	Desfechos	Resultados principais	Qualidade e nível da evidência
Calligaro GL et al	Estudo aberto prospectivo em 2 centros da África do Sul Pacientes em insuficiência respiratória (FR > 30 irpm, SaO2 < 92% com O2 a 15 l/m e (PaO2/FiO2) <150 Avaliados 293 pacientes em CNAF	Proporção de pacientes com desmame do CNAF Preditores de falha com CNAF e Sobrevida hospitalar	105 (36%) tratados em CTI, idade média de 52 anos. 137 (47%) melhoraram com CNAF, em média de 6 (3-9) dias. O índice ROX-6 com ponto de corte de 2,7 teve VPP de 73% e VPN de 72%. Alta hospitalar em 52% Na falha do CNAF, mortalidade de 92%	**Baixa** (estudo observacional) Obs.: idade média dos pacientes é baixa

Guy T et al	Em enfermaria, 27 pacientes foram submetidos a CNAF, com COVID-19 e necessidade de O2 > 5 l/m	Desmame da oxigenação e Mortalidade	Idade média de 77 anos Média de 7 dias após primeiro sintoma da COVID-19 70% com desmame do CNAF 26% com falha do CNAF encaminhados para ventilação mecânica 15% de mortalidade	**Muito baixa** (relato de casos e casuística pequena) Obs.: mortalidade bem menor que a VM habitual
Patel M et al	Estudo retrospectivo no uso de CNAF em pacientes com insuficiência respiratória leve a moderada por COVID-19 O2 a mais que 15 l/min por cateter nasal	Diminuição de intubação	De 353 pacientes com insuficiência respiratória, 104 (23%) foram incluídos para CNAF, com idade média de 60 anos. Houve melhora sem intubação em 64,4% dos pacientes em CNAF Mortalidade de 14,4%	**Baixa** (estudo retrospectivo) Obs.: mortalidade bem menor que a VM habitual
Ni YN et al	Metanalise comparando CNAF antes da ventilação mecânica, com oxigenioterapia convencional (OC) e VNI	Percentual de ventilação mecânica e Mortalidade	Oito estudos elegíveis com 1084 pacientes Resultados CNAF x (OC e VNI) Desfecho intubação (OR 0.62, 95% CI 0.38–0.99, P = 0.05; OR 0.48, 95% CI 0.31–0.73, P = 0.0006) Desfecho mortalidade (OR 0.47, 95% CI 0.24–0.93, P = 0.03; OR 0.36, 95% CI 0.20–0.63, P = 0.0004)	**Moderada** (rebaixada por impossibilidade de cegamento) Evidência indireta em pacientes não COVID-19 Obs.: Desfechos intubação e mortalidade favorecendo muito o CNAF
Colaianni-Alfonso N et al, 2020	Revisão não sistemática do CNAF na COVID-19	Revisão geral da eficácia e segurança da CNAF na COVID-19	VNI tem alto percentual de falha na insuficiência respiratória hipoxêmica, sendo o CNAF uma possibilidade terapêutica. Quanto à segurança, ita que a dispersão de aerossol ao redor da cânula em CNAF em uso a 60 l/min é de 17 cm, em pulmões sadios, e cânula bem colocada, sendo menor em pulmões doentes, menor que a VNI (até 81 cm), cateter nasal de baixo	Baixa Opinião de especialista

			fluxo (1 metro)	

RECOMENDAÇÃO

( ) Forte a favor	(X) Fraca a favor	( ) Incerta	( ) Contra

Em avaliação geral das evidências, a tendência atual é a de se evitar a intubação orotraqueal, sempre que a insuficiência respiratória não possa ser controlada com oxigenioterapia convencional.

A mortalidade em estudos que utilizaram a ventilação mecânica como medida inicial tiveram alta mortalidade, de 61 a 96%.

O uso de CNAF em estudos observacionais mostrou mortalidade menor na COVID-19 (48%), em pacientes em insuficiência respiratória que não melhoraram com oxigenioterapia a 15 l/m (Calligari et al, 2020). Em outro estudo a mortalidade foi de 14%, e a intubação foi evitada em 64% (Patel et al, 2020). A evidência é fraca, por se tratar de estudos observacionais.

Por evidências indiretas em estudos em pacientes com outras causas de insuficiência respiratória, quando se opta por tentar estratégia de evitar a intubação, o CNAF teve vantagem sobre a VNI em redução da mortalidade em 90 dias (SSCM), e em outro estudo, diminuiu a taxa de intubação (OR= 0,48) e mortalidade (OR 0,36) significativamente – evidência moderada, porém indireta de pacientes não COVID-19.

A única exceção neste levantamento contra o uso de CNAF é a publicação do NHS que indica a VNI como primeira estratégia, porém se baseia em documento de março de 2020, no início da epidemia, não considerando as publicações posteriores.

Quanto à segurança, estudos comprovaram que a terapia por CNAF pode ser usada em UTI ou fora de UTI, priorizando-se medidas de biossegurança. Em estudos de bancada, a distância de dispersão de material aerosolizado contaminado do CNAF, quando está bem adaptado, é semelhante ao de cateteres nasais convencionais e menor que na VNI (Colaninni et al, 2020). Outras possíveis vantagens são o maior conforto do CNAF em relação à VNI e a geração de PEEP, redução do espaço morto anatômico, melhora do *clearence* do muco ciliar e diminuição do trabalho respiratório

As desvantagens do CNAF quando comparado à VNI seriam seu alto custo, o treinamento necessário da equipe e a questão da biossegurança em um ambiente de urgência pandêmica. O CNAF exige alto fluxo de oxigênio e que, em um momento de dificuldade de provisão como em ambiente pandêmico, isto pode ser um dificultador.

Implicações para o paciente: terapia que pode melhorar o prognóstico e evitar intubação na COVID-19, apesar de algum grau de incerteza, por ser a evidência ainda baixa. No entanto, é mais confortável do que VNI.

Implicações para os profissionais de saúde: deve haver treinamento da equipe, para melhor benefício clínico, estar ciente das suas limitações, eventos adversos e falhas terapêuticas. Uso de EPIs e locais adequadamente ventilados para evitar contaminação. A escolha de qual

paciente deve utilizar o CNAF em caso de recursos limitados deve seguir as diretrizes locais.

Implicações para os gestores de saúde: alto custo, evidência baixa (pode futuramente haver mudança de indicação da CNAF), garantia de fornecimento de oxigênio hospitalar suficiente para suportar a alta demanda do procedimento, garantia de ambientes com ventilação adequada (salas isoladas, enfermarias de coorte, salas com pressão negativa) e o risco de contaminação dos trabalhadores e pacientes.

3. REFERÊNCIAS

1. ALHAZZANI W et al**. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Disponível em https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5.
2. CALIGRARO LG et al. **The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: Amulti-centre prospective observational study.** Disponível em https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100570.
3. COLAIANNI-ALFONSO N et al. **Terapia nasal de alto-flujo en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por SARS-CoV-2 (High-flow nasal therapy in acute hypoxemic respiratory failure due to SARS-CoV-2).** *Rev Patol Respir. 2020; 23(3): 99-107*
4. DynaMed. **Management of Hypoxemia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).** Acesso em 14/3/2021.
5. GUY T et al. **High-flow nasal oxygen: a safe, eficiente treatment for COVID-19 patients not in an ICU.** Disponível em https://doi.org/10.1183/13993003.01154-2020
6. NHS. **Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected).** 26 March 2020 Version 2.
7. NI YN, LUO J, YU H, LIU D, LIANG BM, LIANG ZA. **The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis.** Am J Emerg Med.2018;36(2):226-233. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780231.

8. NIH. **Care of Critically Ill Patients With COVID-19.** Last Updated: December 17, 2020 Disponível em https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ em 14/3/2021.
9. PATEL M, GANGEMI A, MARRON R, CHOWDHURY J, YOUSEF I, ZHENG M, et al. **Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure.** BMJ Open Respir Res. 2020; 7: e000650. doi:10.1136/ bmjresp-2020-000650.
10. UpToDate. **COVID-19: Critical care and airway management issues.** Acesso em 14/3/2021.

SIGLAS

BIPAP - *Bilevel Positive Pressure Airway*

CNAF - Cateter Nasal de Alto Fluxo

CPAP - *Continuos Positive Airway Pressure*

FC - Frequência cardíaca

FiO2 - Fração inspirada de oxigênio

FR – Frequência respiratória

IRPM – incursões respiratórias por minuto

PaO2 - Pressão arterial de oxigênio

ROX - 6 - relação entre SaO2/FiO2/FR (preditor de falha na CNAF)

SaO2 - Saturação arterial de oxigênio

SpO2 - Saturação periférica de oxigênio

VM – Ventilação mecânica (invasiva)

VNI - Ventilação não invasiva

VPP – Valor Preditivo Positivo

ANEXO III – NOTA TÉCNICA SOBRE PROCEDIMENTOS DE REALIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS DE ANTÍGENO COVID-19 NAS MATERNIDADES DA FHEMIG

ASSUNTO: Indicação de realização de Teste Rápido de Antígeno COVID-19 nas Maternidades da FHEMIG.

DEMANDANTE: DIRASS

ELABORAÇÃO: GDA / CSA

DATA: 22 /04/2021

CSA / GDA / DIRASS / FHEMIG

NOTA TÉCNICA SOBRE PROCEDIMENTOS DE REALIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS DE ANTÍGENO COVID-19 NAS MATERNIDADES DA FHEMIG

1. INTRODUÇÃO:

Considerando a alta transmissibilidade do vírus COVID-19 e o grande aumento do número de infecções pelo SARS-COV-2 relacionado à 3º onda da pandemia em nosso país com consequente alta de demandas de internações hospitalares;

Considerando que com o aumento do número de casos em diversos países e a análise dos casos ocorridos, foi verificado maior risco de complicações maternas principalmente no último trimestre da gravidez e no puerpério, inclusive com casos de morte materna (RASMUSSEN et al.2020), embora a maioria dos relatos de literatura mostre que grande parte das gestantes apresenta quadros clínicos leves ou moderados (Sutton et al.2020) e que de 1 a 5% necessitam de suporte ventilatório e/ou cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI);

Considerando que principalmente nos países em desenvolvimento, as razões de morte materna, neste período de pandemia, mostraram-se aumentadas (HANTOUSHZADEH et al.2020);

Considerando o momento atual em que os órgãos de saúde mundiais entendem que as gestantes constituem grupo de risco frente à COVID-19 (KNIGHT et al.2020). No Brasil, o Ministério da Saúde orienta que gestantes e puérperas até o 14º de pós-parto devem ser considerados grupo de risco para a COVID-19;

Considerando que o Sistema de Vigilância do Ministério da Saúde tem monitorado óbitos de gestantes e puérperas em decorrência da COVID-19 no Brasil, e de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial do Ministério da Saúde, a incidência de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em gestantes foi 0,9% e ocorreram 199 óbitos por SRAG em gestantes. Em 135 (67,8%) desses óbitos, a SRAG foi causada por SARS CoV-2. Destaca-se que 56,3% das gestantes que morreram estavam no 3º trimestre de gestação e 65 gestantes (48,1%) apresentavam pelo menos um fator de

risco ou comorbidade associada (Boletim Epidemiológico Especial - Doença pelo Coronavírus Covid-19 - Semana Epidemiológica 31. Secretaria de Vigilância

em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil). Das gestantes que evoluíram para óbito por SRAG por Covid-19, 74 (54,8%) foram internadas em UTI. Destas, 54 (73,0%) fizeram uso de suporte ventilatório invasivo;

Considerando que os testes para pesquisa de antígeno em swab de nasofaringe, por método imunocromatográfico, são testes rápidos, point of care, com resultados em, no máximo 30 minutos, para identificação do antígeno, proteína do vírus SARS-CoV-2.

O teste rápido de detecção de antígeno tem maior probabilidade de ter um bom desempenho em pacientes com altas cargas virais, que geralmente aparecem na fase pré-sintomática e sintomática da doença (nos primeiros 05 a 07 dias da doença). Dessa forma, o teste rápido de detecção de antígeno oferece uma excelente oportunidade de diagnóstico precoce e a interrupção da transmissão por meio de isolamento direcionado dos casos infecciosos e seus contatos próximos. Pacientes que apresentam mais de 5 a 7 dias após o início dos sintomas são mais propensos a ter cargas virais mais baixas e a probabilidade de resultados falso-negativos é maior com os testes rápido de antígeno, por essa razão não são indicados para esses casos.

Os dados sobre a sensibilidade e especificidade de testes de detecção de antígeno para SARS-COV-2 atualmente disponíveis mostram que a sensibilidade desses testes comparado aos testes de amplificação dos ácidos nucleicos (NAAT) em amostras do trato respiratório varia de 80 a 94%, mas a especificidade é elevada sendo relatada como superior a 97%. Em relação ao teste presente no RP 26/2021, disponível para aquisição pela Rede FHEMIG, as informações em bula demonstram uma performance de sensibilidade relativa de 90,4% e especificidade relativa de 99,5%. O valor preditivo positivo do teste resulta em 97,9% o que equivale dizer que em cada 10 testes positivos, 9 indivíduos seriam realmente doentes/infectados. O valor preditivo negativo do teste, em questão, é de 97,5%, ou seja, de cada 100 testes negativos 97 indivíduos seriam sadios, sem infecção por COVID-19.

Ressalta-se que os resultados negativos não descartam uma infecção por SARS- COV-2 e não devem ser utilizados como a única base diagnóstica para condutas terapêuticas. Estes resultados negativos não deverão ser considerados no contexto das exposições recentes, histórico e presença de sinais e sintomas clínicos consistentes com a infecção por Covid-19. Os resultados negativos dos testes rápidos de antígeno de COVID-19, portanto, deverão ser sempre confirmados por meio de exames moleculares, ou seja o exame de PCR SARS-COV-2, considerando suas orientações e a periodicidade para sua realização.

A grande vantagem do teste rápido de antígeno é a rapidez do resultado, o que diminui a exposição de pacientes em coortes de suspeitos, enquanto aguardam o resultado do teste de RT PCR COVID.

Desta forma recomendamos, em consonância com a Portaria 2.222/GM/MS, publicada em 25 de agosto de 2020 a realização do Teste Rápido de antígeno a gestantes.

2. OBJETIVO DA NOTA TÉCNICA:

Esta Nota Técnica orienta e esclarece os procedimentos para a realização dos testes rápidos de Antígeno COVID-19, nas Maternidades da FHEMIG, de forma a padronizar e estabelecer critérios de uso.

É preconizada a realização do teste rápido de antígeno, a toda e qualquer paciente que der entrada nas Maternidades da FHEMIG em trabalho de parto.

3. PÚBLICO ALVO:

O teste rápido do antígeno da COVID-19 será usado como uma das ferramentas para a definição de coortes respiratórias nas Maternidades (MOV, HJK, HRAD, HRJP) da FHEMIG. As indicações para a realização do teste são:

· Gestantes assintomáticas e sintomáticas com indicação de internação para interrupção do parto;

· Gestantes com indicação obstétrica (abortamento, gravidez ectópica, mola hidaforme, parto, entre outros);

· Pacientes com indicação cirúrgica obstétrica/ginecológica (cerclagem, cesariana eleva, entre outros);

· Pacientes em controle clínico de alguma doença ginecológica associada;

· Puérperas em acompanhamento ao recém-nascido internado (em tratamento a icterícia e demais indicações pediátricas); visando a manutenção do vínculo (binômio) e a amamentação.

Os objetivos da testagem em assintomáticas são: controle epidemiológico, identificação de casos positivos, detecção precoce de casos de COVID-19 e o estabelecimento mais refinado de coortes.

Vale ressaltar que para as gestantes com TR de antígeno não detectável é indicada a realização do RT PCR para fins de exclusão do contágio pelo vírus SARS-CoV2.

4. SOLICITAÇÃO DE EXAMES:

Necessário a solicitação do exame por HIS/SIGH;

Especificação do exame: Teste rápido do Antígeno da COVID-19;

Mnemônico: TRCAG.

5. PROFISSIONAIS QUE PODEM REALIZAR OS TESTES RÁPIDOS DE COVID-19 (ANTÍGENOS), ORIENTAÇÕES PARA COLETA E ESTABILIDADE DA AMOSTRA:

- Biomédicos;
- Bioquímicos;
- Enfermeiros;
- Fisioterapeutas;
- Farmacêuticos generalistas (análises clínicas);
- Médicos;
- *Técnicos de patologia;*
- *Técnicos de enfermagem.*

Salienta-se que ficará a cargo da Unidade a definição do profissional que realizará a coleta.

A liberação do resultado, ou seja o laudo somente poderá ser liberado por profissionais de nível superior, de preferência por Biomédicos, Bioquímicos e farmacêuticos generalistas (análises Clínica).

Ressalta-se a importância de treinamentos específicos para coleta da amostra de Swab nasofaríngeo e para a realização dos testes rápidos de COVID-19.

6. PROCEDIMENTOS E ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DOS TESTES RÁPIDOS DE COVID-19 (ANTÍGENOS):

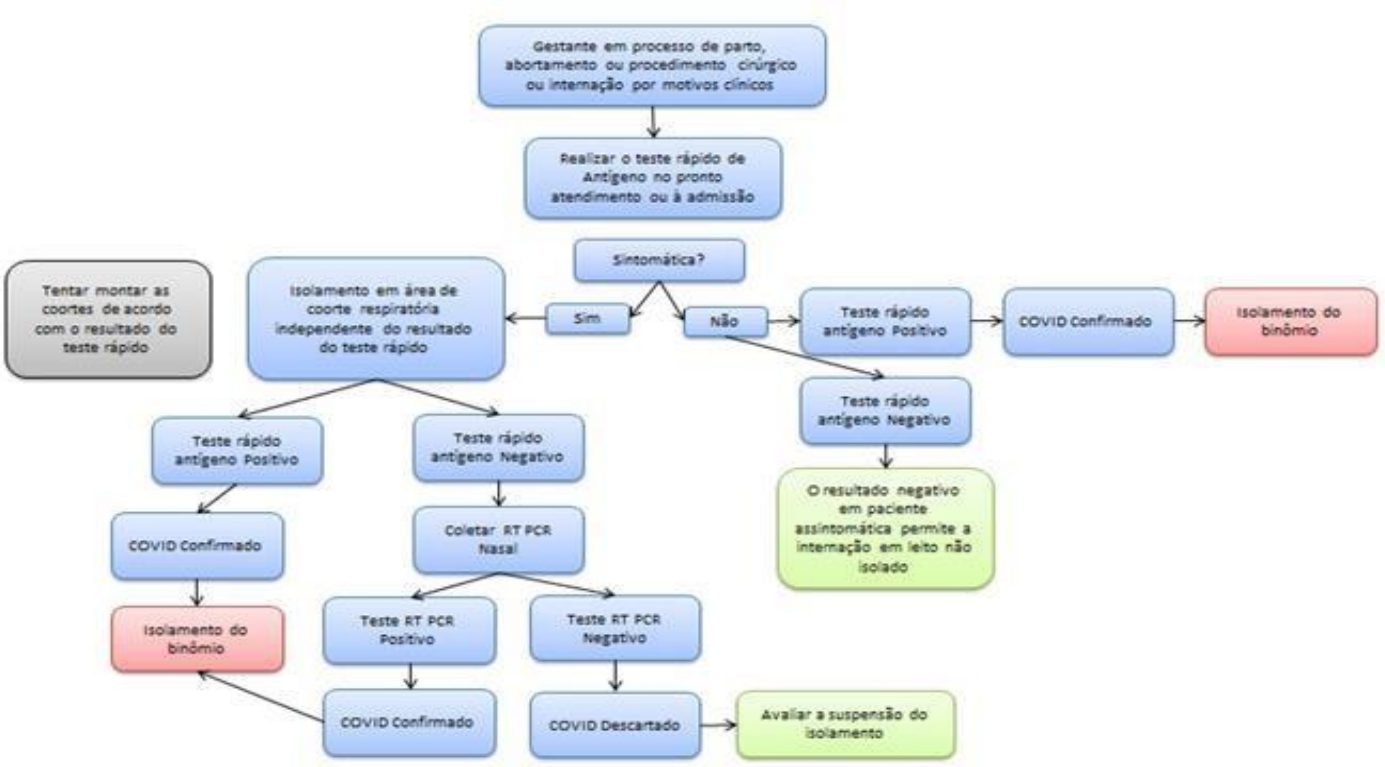
Instruções para coleta de Swab nasofaríngeo, para a realização do teste, estão disponíveis no Informe Técnico (INF-LAB 005), presente no SEI: 2270.01.0012040/2020-92.

Havendo necessidade de treinamento técnico, será necessário solicitar, formalmente, ao laboratório da Unidade, quando existente, ou serviço de vigilância epidemiológica do município;

Instruções para realização do teste rápido de COVID-19, está disponível no informe técnico supramencionado, especificadamente no item 5- PROCEDIMENTOS E ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DOS TESTES RÁPIDOS DE COVID-19 (ANTÍGENOS).

Observação: Recomendado que as amostras deverão ser testadas imediatamente, após a coleta. A estabilidade da amostra, desde que seja colocada em um tubo plástico, seco, estéril e hermeticamente fechado, é de até 8 horas em temperatura ambiente.

7. UTILIZAÇÃO E DEFINIÇÃO DE COORTE:



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA- Brasil). **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA número 04/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV2).** 2020.

2. BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Nº 2.222/GM/MS, DE 25 DE AGOSTO DE 2020, que estabelece Ações Estratégicas de Apoio à Gestação, Pré-Natal e Puerpério e incentivo financeiro no âmbito da pandemia da Covid-19.** Acesso em: 12.04.2021.

3. HANTOUSHZADEH S, SHAMSHIRSAZ AA, ALEYASIN A, SEFEROVIC MD, ASKI SK, ARIAN SE, POORANSARI P, GHOTBIZADEH F, AALIPOUR S, SOLEIMANI Z, NAEMI M, MOLAEI B, AHANGARI R, SALEHI M, OSKOEI AD, PIROZAN P, DARKHANEH RF, LAKI MG, FARANI AK, ATRAK S, MIRI MM, KOUCHEK M, SHOJAEI S, HADAVAND F, KEIKHA F, HOSSEINI MS, BORNA S, ARIANA S, SHARIAT M, FATEMI A, NOURI B, NEKOOGHADAM SM, AAGAARD K. **Maternal death due to COVID-19**. Am J Obstet Gynecol. 2020. Jul;223(1):109.e1-109.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030.

4. KNIGHT MARIAN, BUNCH KATHRYN, VOUSDEN NICOLA, MORRIS EDWARD, SIMPSON NIGEL, GALE CHRIS et al. **Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study.** BMJ 2020. 369 :m2107.

5. RASMUSSEN SA, JAMIESON DJ. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation**. Obstet Gynecol. 2020.135(5):999-1002. doi:10.1097/AOG.0000000000003873.

6. SUTTON D, FUCHS K, D'ALTON M, GOFFMAN D. **Universal Screening for SARSCoV- 2 in Women Admitted for Delivery.** N Engl J Med. 2020. 382(22):2163-2164. doi:10.1056/NEJMc2009316.

ANEXO IV - NOTA TÉCNICA SOBRE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA MEDICAMENTOS EM ESTOQUE CRÍTICO FRENTE A PANDEMIA POR COVID-19

CONTEXTO

O Brasil e Minas Gerais se encontram em estado de grave acometimento pela Pandemia de COVID-19, com altíssima demanda por internações em leitos de terapia intensiva e colapso do sistema de saúde em todo o país, situação que ocasionou a publicação de Decreto de Calamidade Pública pelo Estado de Minas Gerais e pelo Governo Federal. Recentemente a situação se agravou devido à disseminação de novas variantes do novo coronavírus, acrescido da crise internacional de abastecimento de medicamentos críticos, em especial o chamado “kit intubação”, conforme amplamente noticiado pela imprensa e segundo alertas emitidos por diversas entidades assistenciais, municípios e recentemente pelo Estado de Minas Gerais.

Dados das internações na Rede FHEMIG atualizados em 15 de abril de 2021 demonstram o aumento de 47% de internações de casos confirmados para COVID-19 quando comparado o período de 01/02/2021 até 10/04/2021 com todo o ano de 2020 e o mês de janeiro de 2021, sendo 63% de aumento de internações nas Unidades de Terapia Intensiva para esse mesmo período.

Atualmente a Rede FHEMIG disponibiliza 355 leitos de terapia intensiva. Destes, 129 leitos são para o tratamento de pacientes com COVID-19. Atualmente na Rede FHEMIG a taxa de ocupação dos leitos operacionais de terapia intensiva é de aproximadamente de 94%. Quando analisados pacientes internados nas enfermarias de COVID-19, aproximadamente 30% destes evoluem para quadro clínico de gravidade e necessitam de terapia intensiva. Para os pacientes da terapia intensiva FHEMIG cerca de 71% encontram-se em ventilação mecânica, sendo o tempo médio de uso de respiradores invasivos de 11 dias, e aproximadamente 90% dos pacientes em ventilação mecânica são submetidos ao protocolo de posição prona, corroborando o nível de gravidade dos pacientes atendidos na Rede FHEMIG no momento. A mediana do tempo de permanência de pacientes COVID-19 nas Unidades de Terapia Intensiva da Rede FHEMIG é de 11 dias.

Em relação ao ano de 2019, observa-se um aumento de 55% de leitos de terapia intensiva disponibilizados na Rede, gerando aumento robusto no consumo de medicamentos que foram previstos e adquiridos proporcionalmente ao crescimento do número de leitos.

O consumo de bloqueador neuromuscular em leitos de CTI adulto COVID-19 não seguiu a proporcionalidade do crescimento do número de leitos conforme esperado, sendo observado, em data muito recente, em fevereiro, março e no corrente mês de abril de 2021, aumento atípico e exponencial no consumo deste item em relação ao consumo médio de CTI adulto não COVID-19 em 2020, gerando esgotamento rápido das aquisições realizadas. Tal comportamento no consumo não era passível de previsão visto que é divergente da base de dados de consumo por leito de CTI COVID-19 observado em 2020.

Tal cenário se repete nos prestadores de atendimento a pacientes em CTI COVID-19 e vários hospitais estão enfrentando dificuldades com os principais grupos de fármacos, bloqueadores neuromusculares e sedativos, tanto pelo rápido crescimento de leitos quanto pelo exponencial aumento de consumo em datas muitos recentes. Esta Nota Técnica apresenta as características farmacológicas dos principais medicamentos em estoque crítico na rede FHEMIG, o que inclui indicações, interações, dosagens e opções terapêuticas para as principais classes de fármacos que incluem bloqueadores neuromusculares, sedativos/hipnóticos, opioides, antimicrobianos e adjuvantes, com diretrizes que permitem minimizar a escassez destes fármacos, principalmente aqueles usados em anestesia e terapia intensiva e que tiveram o seu consumo aumentado de forma inesperada ou que podem estar em escassez no mercado. Assim, a nota apresenta opções para os fármacos da lista de recente desabastecimento, de modo que estes possam ser substituídos por outros de igual eficácia, que podem vir a ter maior disponibilidade.

Salientamos que essa nota tem como função auxiliar a assistência sempre na busca da consolidação das melhores práticas profissionais. No entanto, os pacientes possuem suas particularidades, especialmente os críticos, e estas devem ser sempre consideradas na tomada de decisão médica visando o melhor desfecho clínico possível. A grande maioria desses fármacos apresenta sinergismo e o conhecimento sobre eles é fundamental para a substituição de forma racional.

Informamos que a FHEMIG vem mantendo esforços incansáveis para a garantia da manutenção dos seus estoques de fármacos e que até o momento não houve desabastecimento de nenhum medicamento, sendo esta nota diretriz que reforça o uso racional dos medicamentos como base para a manutenção dos estoques neste momento crítico. Orientamos ainda quanto à imperativa necessidade de divulgação maciça entre todos os envolvidos considerando a gravidade do cenário instalado.

Segue em anexo estratégias excepcionais para a redução de consumo de sedativos, opioides e bloqueadores neuromusculares (BNM), essenciais em pacientes com COVID-19, alinhadas com as recomendações da Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Alternativas terapêuticas em caso de desabastecimento					
CLASSE	MEDICAMENTO	Opção	Opção	Opção	Opção
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	CISATRACÚRIO - Doses: Indução - 0,15-0,20 µg.kg^{-1}IV Manutenção - 1-3 µg.kg^{-1}.min^{-1}IV não é o BNM de escolha para intubação em sequência rápida	ATRACÚRIO - Doses: Indução - 0,3-0,5 mg.kg^{-1}IV Intubação em sequência rápida - 1,5mg.kg^{-1} Manutenção - 4-12 µg.kg-^{1}.min^{-1}IV	PANCURÔNIO - Doses: Indução - 0,08-0,12 mg.kg-^{1}IV Manutenção - 1-2 µg.kg^{-1}.min^{-1}IV	ROCURÔNIO - Doses: Indução - 0,6-1,2 mg.kg^{-1}IV Manutenção - 0,3-0,6 mg.kg^{-1}.h^{-1}IV	SUCCINILCOLINA - Doses: Indução - 0,5-1,5 mg.kg^{-1}IV Manutenção - não recomendada utilizado para Intubação traqueal, principalmente em sequência rápida
SEDAÇÃO/HIPNOSE	PROPOFOL - Doses: Indução - 1-2,5 mg.kg^{-1}IV Manutenção - 75-200 µg.kg^{-1}.min^{-1}IV Sedação - 0,5-1 mg.kg^{-1}IV (bolus) seguido por 12,5-75 µg.kg^{-1}.min-1IV	MIDAZOLAM - Doses: Indução - 0,1-0,3 mg.kg^{-1}IV Manutenção 0,25-1 µg.kg^{-1}.min^{-1}IV	ETOMIDATO - Doses: Indução - 0,15-0,3 mg.kg^{-1}IV Manutenção - não recomendada		
OPIOIDES	FENTANIL - Doses: Indução - 2-6 µg.kg-1 IV em bolus lento Manutenção - 0,01-0,05 µg.kg^{-1}.min^{-1}IV	REMIFENTANIL - Doses: Indução - 0,5-2 µg.kg^{-1}IV Manutenção - 0,1-0,5 µg.kg-^{1}.min^{-1}IV			
ADJUVANTE EM ANESTESIA	SULFATO DE MAGNÉSIO ($MgSO_4$) - Doses: Bolus - 30-50 mg.kg^{-1} (infusão lenta em 15-30 minutos) Manutenção - 10-15 mg.kg^{-1}.h^{-1}IV	CETAMINA - Doses para cetamina s(+)/dextrocetamina: bolus - 0,2-0,4 mg.kg^{-1} Manutenção - 0,1-0,4 mg.kg^{-1}.h^{-1}IV			
ADJUVANTE EM ANESTESIA E SEDAÇÃO	LIDOCAÍNA - Doses: Bolus - 0,5-1,5 mg.kg -1IV Manutenção - 1-2 mg.kg^{-1}.h^{-1}IV	DEXMEDETOMIDINA - Doses: Bolus: 0,5-1 µg.kg^{-1} infundido em 10 minutos. A omissão da dose em bolus ou a administração de doses mais baixas tem sido associada a menos episódios de bradicardia ou alterações hemodinâmicas mais intensas. Manutenção - 0,1- 0,7 µg.kg^{-1}.h^{-1}IV (< 24h)			

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

A seguir encontram-se os fármacos mais utilizados em sedação, os quais podem ser considerados em estratégias multi modais (associação de grupos diferentes de fármacos) com esse objetivo.

PROPOFOL

Indicações: indução e manutenção da anestesia; sedação.
Farmacocinética: início de ação: < 45 seg; pico de ação: 1-2 min; duração: 10-15 min; ligação proteica: 95%; metabolizado no fígado e excretado pela urina.
Farmacodinâmica: depressão do SNC; dose-dependente por aumento da ação GABAérgica; redução da FC; débito cardíaco; ventilação e miocárdica.

Contraindicações: alergia a óleo de soja e/ou lecitina do ovo. Interações: opioides; benzodiazepínicos; barbitúricos; anestésicos inalatórios potencializam o efeito depressor do SNC; não coadministrar com produtos sanguíneos. Atenção: rápida recuperação e poucos efeitos colaterais no pós-operatório. A dor durante a injeção pode ser reduzida quando coadministrado com 20-30 mg de lidocaína. Síndrome da infusão do propofol (rara),

ETOMIDATO

Indicações: indução da anestesia.
Farmacocinética: início de ação: < 2 min; pico de ação: 3-5 min; duração: 5-15 min; ligação proteica: 76%; metabolizado no fígado e excretado pela urina.
Farmacodinâmica: potencializa a ação do GABAA ; redução do FSC e das mioclonias; redução da PIO, da RVS; afeta pouco a PA; redução do volume corrente e da FR, podendo ocasionar apneia; redução da adrenoesteroidogênese.

Contraindicações: insuficiência adrenal; história de convulsões (avaliar). Não deve ser utilizado em infusão contínua. Interações: redução de requerimentos de agentes anestésicos. Atenção: boa opção para pacientes com instabilidade hemodinâmica.

MIDAZOLAM

Indicação: indução da anestesia; sedação. Farmacocinética: início de ação: < 5 min (IV); pico de ação: < 1h; duração: 2- 4h; rápida oxidação hepática e excreção urinária.
Farmacodinâmica: aumenta a inibição neural centralmente mediada pelo GABA; sedação;

amnésia; delirium; redução do FSC, da CMRO2, do débito cardíaco, da FR, do volume corrente, da apneia. Propriedade relaxante muscular; soluço. Contraindicações: glaucoma de ângulo fechado; hipotensão (choque). Interações: reduz o requerimento de anestésicos inalatórios; potencializa a ação depressora dos anti-histamínicos e tranquilizantes; reduz o clearance: eritromicina e álcool e reduz o delirium ocasionado pela cetamina. Atenção: o uso concomitante com anestésicos e opioides aumenta a depressão respiratória.

FENTANIL

Indicação: indução e manutenção da anestesia.

Farmacocinética: início de ação: 1-2 min (IV); pico de ação: 3-5 min (IV); duração: 0,5-1h (IV); ligação proteica: 80%; metabolizado no fígado e excretado pela urina.

Farmacodinâmica: agonista receptor de opioides (μ); analgesia; sonolência; miose; redução do FSC, da FC e da PA; retenção urinária; constipação; apneia; broncoespasmo; rigidez muscular; aumento do ADH; prurido; náuseas e vômitos.

Interações: anti-histamínicos; barbitúricos; anestésicos inalatórios; benzodiazepínicos são potencializados. Atenção: a utilização associada a anestésicos inalatórios poderá aumentar náuseas e vômitos.

REMIFENTANIL

Indicação: indução e manutenção da anestesia. Farmacocinética: início de ação: 30-60 seg (IV); pico de ação: 3-5 min (IV); ligação proteica: 70%; metabolizado por esterases não específicas.

Farmacodinâmica: agonista dos receptores opioides (μ); analgesia; sonolência; miose; redução do FSC, da FC e da PA; retenção urinária; constipação; apneia; broncoespasmo; rigidez muscular; aumento do ADH; prurido; náuseas e vômitos.

Contraindicações: como adjunto em bloqueios do neuroeixo (glicina na formulação). Interações: anti- histamínicos; barbitúricos; anestésicos inalatórios; benzodiazepínicos são potencializados. Atenção: a utilização associada a anestésicos inalatórios poderá potencializar náuseas e vômitos. É um opioide de ultrarrápida a curta duração de ação, sendo associado com rápido desenvolvimento de tolerância. Deve-se ter cuidado com resíduo do fármaco em equipos após o término da infusão.

CISATRACÚRIO (BNM)

Farmacocinética: início de ação: 1-2 min (IV); pico de ação: 3-4 min (IV); duração: 25-44 min (IV); ligação proteica: 82%; metabolizado por esterases não específicas e via Hofmann, com excreção urinária e fezes; ED95= 0,05 mg.kg -1. Farmacodinâmica: liga-

se, competitivamente, a receptores colinérgicos (placa motora), antagonizando a ação da ACh; fraqueza muscular e apneia; bradicardia; hipotensão; rubor cutâneo e broncoespasmo.

Contraindicações: sensibilidade aos benzilisoquinolínicos. Atenção: reações incomuns: rubor cutâneo, broncoespasmos e rash cutâneo; não libera histamina, mesmo em altas doses; não é o BNM de escolha para intubação em sequência rápida.

ATRACÚRIO (BNM)

Farmacocinética: início de ação: 2-3 min (IV); pico de ação: 3-5 min (IV); ligação proteica: 82%; metabolizado por esterases não específicas e via Hofmann; produz metabólito ativo (laudanosina) com propriedades convulsivantes (excretado pela urina); ED95 = 0,2-0,25 mg.kg -1 .

Farmacodinâmica: liga-se, competitivamente, a receptores colinérgicos (placa motora), antagonizando a ação da ACh; vasodilatação (liberação de histamina); fraqueza muscular e apneia; bradicardia; hipotensão; rubor cutâneo e broncoespasmo.

Contraindicações: sensibilidade aos benzilisoquinolínicos Atenção: doses repetidas não produzem efeitos cumulativos; aumento dos níveis de laudanosina; na dose de sequência rápida, podem ocorrer hipotensão arterial e taquicardia.

PANCURÔNIO (BNM)

Farmacocinética: início de ação: 3-4 min (IV) com 2 DE95; ligação proteica: 87%; metabolizado pelo fígado; DE95 = 0,067 mg.kg -1 .

Farmacodinâmica: liga-se, competitivamente, a receptores colinérgicos (placa motora), antagonizando a ação da ACh; pode elevar a pressão arterial, a frequência cardíaca e o débito cardíaco (efeito vagolítico); fraqueza muscular e apneia; rash e prurido.

Contraindicações: distúrbios hepatorrenais; insuficiência cardíaca congestiva com doença coronária e sensibilidade a BNM esteroidais. Atenção: reduzir a dose em pacientes com alterações nas funções hepática, renal ou ambas. Útil em pacientes com FC baixa (sem doença cardíaca).

ROCURÔNIO (BNM)

Farmacocinética: início de ação: 1 min (IV); pico de ação: 2-3 min (IV); duração: 45-90 min (IV); ligação proteica: 82%; metabolização hepática predominante e renal (secundária);

DE95 = 0,305 mg.kg -1.

Farmacodinâmica: liga-se, competitivamente, a receptores colinérgicos (placa motora), antagonizando a ação da ACh; raramente causa reação alérgica; fraqueza muscular e apneia.

Contraindicações: insuficiência hepática severa; história de reações alérgicas a BNM esteroidais. Atenção: o bloqueio neuromuscular pode ser mantido através de infusão, porém, há efeitos cumulativos; dentre os BNM adespolarizantes, é o de mais rápido início de ação.

SUCCINILCOLINA(BNM)

Indicação: intubação traqueal, principalmente em sequência rápida.

Farmacocinética: início de ação: 1-2 min (IV); duração: 6-12 min (IV); rapidamente hidrolisada pela colinesterase plasmática.Farmacodinâmica: liga-se, competitivamente, a receptores colinérgicos nicotínicos (placa motora), antagonizando a ação da ACh; fraqueza muscular e apneia; aumento da pressão intracraniana, pressão intraocular e pressão intragástrica; arritmias; aumento do K + em pacientes acamados ou com imobilidade prolongada; miofasciculações e mialgias.

Contraindicações: miopatias; desordens na colinesterase plasmática e hipertermia maligna. Interações: bloqueio prolongado com anestésicos inalatórios; inibidores da colinesterase; antibióticos; anticonvulsivantes; lítio; magnésio; bloqueadores dos canais de cálcio e lidocaína. Atenção: considerar utilizar fármacos anticolinérgicos previamente pela potencial influência arritmogênica vagal.

LIDOCAÍNA

Farmacocinética: início de ação: < 2 min (IV); pico de ação: < 10 min; duração: 0,5-2 h (IV); ligação proteica: 70%; metabolização hepática.

Farmacodinâmica: classe Ib antiarrítmico; diminuição da automaticidade; inibição do mecanismo de reentrada; sonolência; parestesia perioral; diplopia; convulsão; redução da frequência cardíaca e pressão arterial; assistolia; náuseas e vômitos.

Contraindicações: síndrome de Stoke-Adams e Wolff-Parkinson-White; bloqueios cardíacos (na ausência de marca- passo); alergia a anestésicos locais do tipo amida. Interações: efeitos aumentados com betabloqueadores e cimetidina. Atenção: prolonga a ação da succinilcolina; para IOT, injetar 1-2 min antes da laringoscopia.

DEXMEDETOMIDINA

Farmacocinética: início de ação: < 5 min (IV); pico de ação: < 20-30 min; ligação proteica: 94%; metabolização hepática; meia-vida contexto sensível - varia de 25 min a 120 min para infusões de 1 h e de 87 min a 250 min para infusões com duração maior que 6 h.
Farmacodinâmica: ação central em receptores α2 -agonistas; sedação; cefaleia; zumbido; efeito simpatolítico; redução da PA e da FC; boca seca; redução do ACTH; redução do ADH; redução da insulina; aumento do LH; anemia; redução de tremores.

Contraindicações: doença do nó sinusal; bloqueio AV 1º e 2º graus; hipovolemia. Interações: aumento do efeito sedativo de fármacos depressores do SNC. Atenção: bradicardia em associação com opioides, betabloqueadores ou ambos; reduz requerimentos de agentes anestésicos e melhora o controle da hipertensão perioperatória; incompatível em soluções que contêm anfotericina ou diazepam; não deve ser utilizado no mesmo acesso venoso de sangue e plasma por incompatibilidade.

SULFATO DE MAGNÉSIO (MgSO4)

Farmacocinética: início de ação: 1 h (IV); pico de ação: < 30 min; duração: 0,5-4 h; não metabolizado; excretado pela urina.
Farmacodinâmica: depressão do SNC e da respiração; vasodilatação e prolongamento do BNM; sonolência e paralisia flácida; redução da PA; prolongamentos PR; intervalo QT e QRS.

Contraindicações: bloqueios cardíacos; insuficiência renal. Interações: cardiotoxicidade quando associado com digoxina; o cálcio neutraliza os efeitos colaterais; potencializa os efeitos depressores dos agentes anestésicos. Atenção: evitar em pacientes com insuficiência renal

CETAMINA

Farmacocinética: início de ação: 30 s (IV); pico de ação: 3-5 min; metabolização hepática. Farmacodinâmica: ativa o sistema límbico; produz anestesia dissociativa; o isômero s(+) é duas vezes mais potente que a forma racêmica; sedação; hipnose; aumenta o FSC; nistagma; delirium; tremores; alucinações e convulsões.

Contraindicações: aumento de PIC; hipertensão ou doença coronariana; aumento da PIO.

Interações: potencializa a ação de agentes anestésicos e prolonga a ação dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Atenção: aumenta a atividade elétrica do SNC e pequenas doses diminuem os requerimentos de opioides; utilizar, preferencialmente, a cetamina s(+); pode ser utilizada na indução de sequência rápida.

POLIMIXINA B

Indicação: Infecções agudas causadas por cepas susceptíveis de Pseudomonas Aeruginosa; Infecções do trato urinário, meninges e sangue; Infecções causadas por cepas susceptíveis dos seguintes microorganismos, quando drogas com menor potencial tóxico são ineficazes ou contra indicadas: H. Influenzae, especificamente em infecções das meninges; Escherichia coli, especificamente em infecções do trato urinário; Aerobacter aerogenes, especificamente no caso de bacteremias; Klebsiella pneumoniae, especificamente no caso de bacteremias.
Farmacocinética/Farmacodinâmica: Utilizando-se o método de Kirby-Bauer de susceptibilidade em disco, um disco de 300 UI de polimixina B deve apresentar um halo de inibição superior a 11 mm, quando testado contra cepas de bactérias susceptíveis à polimixina B. O sulfato de polimixina B não é absorvido no trato gastro-intestinal. Uma vez que o fármaco perde cerca de 50% de sua atividade na presença do soro, os níveis sanguíneos são baixos. Repetidas injeções podem causar um efeito cumulativo. Os níveis plasmáticos tendem a ser maiores em idosos e crianças. A difusão tissular é pequena e a droga é excretada lentamente pelos rins e não atravessa a barreira hematoencefálica. Em doses terapêuticas, o sulfato de polimixina B pode causar certa nefrotoxidade com leve lesão tubular.

Contraindicações/Reações Adversas: Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): C. A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida, portanto seu uso só deve ser feito nestes casos avaliando-se o fator risco-benefício. Não é recomendada rotineiramente devido à dor severa no local da injeção, particularmente em crianças e neonatos. Reações neurotóxicas podem se manifestar por irritabilidade, fraqueza, sonolência, ataxia, parestesia perioral, formigamento das extremidades e turvação da visão. Estes sintomas estão frequentemente associados com altos níveis plasmáticos da droga encontrados em pacientes com função renal deficiente e/ou nefrotoxicidade. Reações nefrotóxicas: Albuminúria; cilindruria; azotemia e aumento dos níveis plasmáticos sem aumento na dosagem.

POLIMIXINA E (Colistimetato Sódico)

Indicação: infecções agudas e crônicas provocadas por cepas sensíveis de certos bacilos gram- negativos. É indicado particularmente quando a infecção é causada por cepas sensíveis de Pseudomonas aeruginosa. Este antibiótico não é indicado para infecções causadas por Proteus ou Neisseria.

Farmacocinética/Farmacodinâmica: Utilizando-se o método de Kirby-Bauer de susceptibilidade em disco, um disco de 300 UI de polimixina B deve apresentar um halo de inibição superior a 11 mm, quando testado contra cepas de bactérias susceptíveis à polimixina B. O sulfato de polimixina B não é absorvido no trato gastro-intestinal. Uma vez que o fármaco perde cerca de 50% de sua atividade na presença do soro, os níveis sanguíneos são baixos. Repetidas injeções podem causar um efeito cumulativo. Os níveis plasmáticos tendem a ser maiores em idosos e crianças. A difusão tissular é pequena e a droga é excretada lentamente pelos rins e não atravessa a barreira hematoencefálica. Em doses terapêuticas, o sulfato de polimixina B pode causar certa nefrotoxidade com leve lesão tubular.

Contraindicações/Reações Adversas: Colistimetato de Sódio é contraindicado para pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao colistimetato de sódio. Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e, portanto, não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis. Usar com cuidado em pacientes com comprometimento renal já que o colistimetato de sódio é excretado pelos rins. Nefrotoxicidade e neurotoxicidade podem ocorrer especialmente se a dose recomendada for excedida. Não use o colistimetato de sódio concomitantemente com outros medicamentos que tenham efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos, exceto se houver grande cuidado. Usar com extremo cuidado em pacientes com porfiria. Efeitos adversos na função renal têm sido relatados, geralmente após o uso de doses superiores à recomendada por via intravenosa em pacientes com função renal normal, após falha na redução da dosagem intravenosa em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia. Concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio após a administração intravenosa, podem ser associadas a uma superdosagem ou a falha na redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, e isso pode levar a neurotoxicidade. O uso concomitante com qualquer relaxante muscular não despolarizante ou antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Efeitos neurotóxicos que têm sido notificados incluem: vertigem, parestesia facial transitória, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais,

confusão, psicose e apneia.

MORFINA

Indicação: Dor aguda

Farmacocinética/Farmacodinâmica: A Morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao estresse (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e miose. A Morfina, como outros opiáceos, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos. A depressão respiratória é conseqüência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. Emese é resultado da estimulação direta do quimioreceptor da zona de disparo.

Contraindicações/Reações Adversas deverá ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intra-ocular/intracraniana e em pacientes com dano cerebral. Miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana. Deve-se ter atenção especial em pacientes com diminuição da reserva respiratória. Pode aparecer convulsões em conseqüência de altas doses e pacientes com história de convulsão deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com Morfina. Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a Morfina enfraquece as habilidades físicas e/ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e deverá ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intra-ocular/intracraniana e em pacientes com dano cerebral. Miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana. Deve-se ter atenção especial em pacientes com diminuição da reserva respiratória. Pode aparecer convulsões em conseqüência de altas doses e pacientes com história de convulsão deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com Morfina. Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a Morfina enfraquece as habilidades físicas e/ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos a Morfina pode causar hipotensão ortostática. Uso na Gravidez: Estudos, até o momento, não tem sido conclusivos para determinar se a Morfina causa dano fetal quando administrada durante a gravidez. Portanto, seu uso deve ser feito em última circunstância, sob orientação médica, que pesará os benefícios esperados contra os riscos envolvidos. Os efeitos depressores da Morfina são potencializados pela administração concomitante ou pela presença de outros depressores do SNC como álcool,

sedativos, anti-histamínicos ou drogas psicotrópicas (IMAO, fenotiazinas, butirofenonas e antidepressivos tricíclicos)

TRAMADOL

Indicação: Dor moderada a grave

Farmacocinética/Farmacodinâmica: Cloridrato de Tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo dos receptores opioides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de Cloridrato de Tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina. O Cloridrato de Tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, de uma maneira geral, doses analgésicas de Cloridrato de Tramadol não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. A motilidade gastrintestinal também não é afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de Cloridrato de Tramadol é 1/10 a
1/6 da potência da morfina. Após administração intramuscular em humanos, Cloridrato de Tramadol é rápida e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (Cmax) é atingido após
45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

Contraindicações/Reações Adversas O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. O cloridrato de tramadol é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias. O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado em eplepsia não controlada adquadamente com tratamento. O cloridrato de tramadol não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opioides; ferimento na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada. O cloridrato de tramadol deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides. Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). O

cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitamente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles suceptíveis à convulsão, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstância inevitáveis. O cloridrato de tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com cloridrato de tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa. O cloridrato de tramadol não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina. Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Gravidez, lactação e fertilidade Gravidez Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez. O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratibilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato. O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. O tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interrromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol. Fertilidade Vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade.

HEPARINA

Indicação: Na prevenção da formação de trombos no circuito de hemodiálise. Na prevenção de fenômenostromboembólicos.

Farmacocinética/Farmacodinâmica: A heparina consiste em 10-15 cadeias de

polissacarídeos ligadas a uma proteína central, formando proteinoglicano de alto peso molecular, encontrado no interior dos mastócitos de muitos tecidos animais, incluindo pulmões, fígado e intestino. Isenta de atividade intrínseca anticoagulante, atua intermediada por um componente endógeno plasmático, chamado co- fator de heparina. Em sua presença, a antitrombina III sofre mudanças que torna seu sítio reacional mais acessível a proteases, inativando rapidamente os fatores de coagulação XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina II. A heparina modifica a velocidade da reação trombina-antitrombina III, complexando-se com a protease e o inibidor. O consumo de cofator explica o efeito trombogênico da heparina após o uso prolongado. Em concentrações plasmáticas reduzidas, obtidas com esquemas de baixas doses (minidoses), a heparina antagoniza parcialmente a hiperatividade dos fatores X e II em algumas situações como estase venosa. Esse efeito embasa as indicações profiláticas da heparina. Liga-se também aos receptores de plaquetas, inibindo sua função, o que explica parte dos seus efeitos pró-hemorrágicos. Além dos seus efeitos anticoagulantes, promove a redução de lipídeos do plasma, através do estímulo à liberação da lipoproteína lipase. A heparina também suprime a secreção de aldosterona, resultando em perda gradativa de sódio e retenção de potássio. Os efeitos da heparina contra o embolismo pulmonar podem não estar totalmente relacionados à ação anticoagulante. A redução do broncoespasmo pode ser resultado da inibição da liberação de serotonina das plaquetas. A heparina não possui propriedades fibrinolíticas e, portanto, não é capaz de promover a lise de trombos já estabelecidos. Em resumo, sua atividade anticoagulante é variável porque sua atividade e depuração dependem do comprimento da cadeia. As moléculas maiores são eliminadas da circulação mais rapidamente do que as menores. Além do mais, as moléculas menores têm maior atividade contra o fator Xa do que contra o fator II. O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. O Tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA. A heparina não é absorvida por vias enterais. Após administração intravenosa o efeito ocorre imediatamente. Utilizando-se o tempo de ativação da coagulação como indicador de atividade da heparina, tem-se que 25,7% da atividade anticoagulante é perdida entre 2 e 20 minutos após dose em bolo. A administração subcutânea produz efeito mais prolongado, com início da ação entre 20-30 minutos e picos plasmáticos de 0,02-0,08 UI/mL após 2-4 horas. A absorção intramuscular é irregular e associada à dor e formação de hematoma. A heparina liga-se às lipoproteínas de baixa densidade, globulinas (incluindo alfa-globulina antitrombina III) e fibrinogênio. Não atravessa a placenta, nem é excretada no leite materno. O volume de distribuição é cerca de 5,5% do peso corporal (70 mL/kg), correspondendo à extensão de volume do plasma, o que sugere que a sua distribuição esteja confinada ao espaço

intravascular. É parcialmente metabolizada no fígado pela enzima heparinase, sofrendo N-dessulfatação, e pelo sistema retículo endotelial (RE). Sugere-se que o fármaco seja transportado do plasma para o interior do RE por fagocitose, sendo este seu principal mecanismo de eliminação. A meia-vida varia entre 30-180 minutos e é dose- dependente (30 minutos para uma dose de 25 unidades/kg e 150 minutos para dose de 400 unidades/kg). Em pacientes com insuficiência renal crônica, a heparina apresenta elevado tempo de meia vida. Pacientes com disfunção hepática podem apresentar aumento ou diminuição do tempo de meia-vida. A heparina é excretada pela urina; até 50% de uma dose podem ser eliminados em forma inalterada, sobretudo quando se injetam doses elevadas. Alguns produtos de degradação possuem atividade anticoagulante. Não é removida por hemodiálise. O tempo de sangramento é geralmente afetado pela heparina. Tempo de coagulação é prolongado por doses terapêuticas completas de heparina, entretanto, na maioria das vezes, doses baixas de heparina utilizadas profilaticamente não alteram o TTPA

Contraindicações: A heparina é contra-indicada em pessoas com hipersensibilidade à heparina e aos componentes da fórmula e não deve ser usada por pessoas com trombocitopenia severa, endocardite bacteriana, com suspeita de hemorragia cerebral ou algum outro tipo de hemorragia, hemofilia, retinopatia ou em situações em que não haja condições para a realização de testes de coagulação adequados. Além disso, também não deve ser usada nas diástases hemorrágicas, cirurgias de medula espinhal, em situações em que o aborto é iminente, doenças graves da coagulação, na insuficiência hepática e renal grave, em presença de tumores malignos do aparelho digestivo e algumas púrpuras vasculares. A heparina não deve ser utilizada por mulheres grávidas ou em amamentação sem orientação médica.

ENOXAPARINA

Indicação: Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida; Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas; Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise; Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico.

Farmacocinética/Farmacodinâmica: A Enoxaparina é uma heparina de baixo peso

molecular. Os parâmetros farmacocinéticos da Enoxaparina Sódica foram estudados principalmente em relação ao tempo de atividade plasmática antiXa e em relação à atividade antitrombina nas doses maiores que
40 mg, uma vez ao dia. A determinação quantitativa das atividades farmacodinâmica e farmacocinética foi realizada por método amidolítico com substratos específicos, utilizando padrão internacional para heparina de baixo peso molecular (NBSC - National Institute for Biological Standards and Control). Após administração subcutânea de 20 a 80 mg e 1 ou 2 mg/kg, a Enoxaparina Sódica é rápida e completamente absorvida. A absorção é diretamente proporcional à dose administrada, indicando que diferentemente da heparina não fracionada, a absorção da Enoxaparina Sódica é linear. A biodisponibilidade absoluta da Enoxaparina Sódica após administração subcutânea, baseada na atividade anti-Xa, é próxima a 100%. A média da atividade anti-Xa plasmática máxima é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea, sendo de 0,2
U.I. anti- Xa/mL (dose de 20 mg), 0,4 U.I. anti-Xa/mL (40 mg) e 1,0 U.I. anti-Xa (1 mg/kg).

Estudos em voluntários sadios mostraram que os parâmetros farmacocinéticos com concentrações de Enoxaparina Sódica no intervalo de 100-200 mg/mL foram comparáveis.

A média da atividade anti-IIa máxima é observada aproximadamente 4 horas após a administração subcutânea da injeção de 40 mg. Esta atividade não é detectável após dose subcutânea de 20 mg de Enoxaparina Sódica através de método amidolítico convencional. Após administração de 1 mg/kg, a média da atividade anti-IIa máxima plasmática é de aproximadamente 0,1 U.I. anti-IIa/mL. O volume aparente de distribuição da atividade anti-Xa da Enoxaparina Sódica é aproximadamente igual ao volume sanguíneo. A Enoxaparina Sódica é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam atividade biológica muito reduzida.
A meia-vida de eliminação da atividade anti-Xa é de aproximadamente 4 horas. A atividade anti-Xa é mensurável no plasma até 24 horas após a administração subcutânea de 40 mg de Enoxaparina Sódica.
Em voluntários masculinos sadios, tratados por via subcutânea com dose única de 20 ou 40 mg de Enoxaparina Sódica, a excreção urinária baseada na atividade anti-Xa foi menor que 10% da dose.

Contraindicações: Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular; Hemorragias ativas de grande porte

e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico

REFERÊNCIAS:

ANVISA. **Bulário Eletrônico**. 2020. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Analgesia e sedação na Covid-19.** 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_0707 20_V V_VJS.pdf

Diretrizes de sedação (conduta médica em Terapia Intensiva). Disponível em: https://pebmed.com.br/diretrizes-de- sedacao-conduta-medica-em-terapia-intensiva/

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. **Orientação para estimativa de consumo diário de medicamentos do kit intubação, por leito, conforme doses terapêuticas preconizadas.** Disponível em: http://www.sbrafh.org.br/inicial/orientacao-para-estimativa-de-consumo-diario-de-medicamentos-do-kitintubacao-por-leito-conforme-doses-terapeuticas-preconizadas/

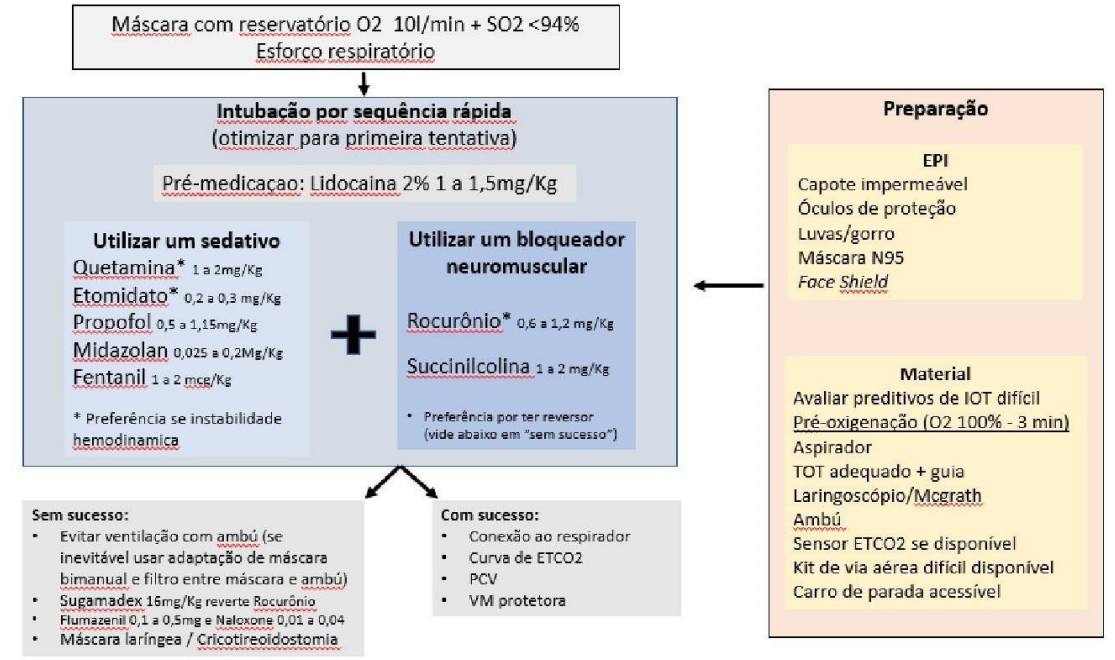
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. **Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia de Covid-19.** Disponível em: **https://www.sbahq.org/wp-content/uploads/2021/03/Orientac%CC%A7o%CC%83es-sobre-manejo-de-medicamentos-no-contexto-da- pandemia-COVID-19_210321-2.pd f**

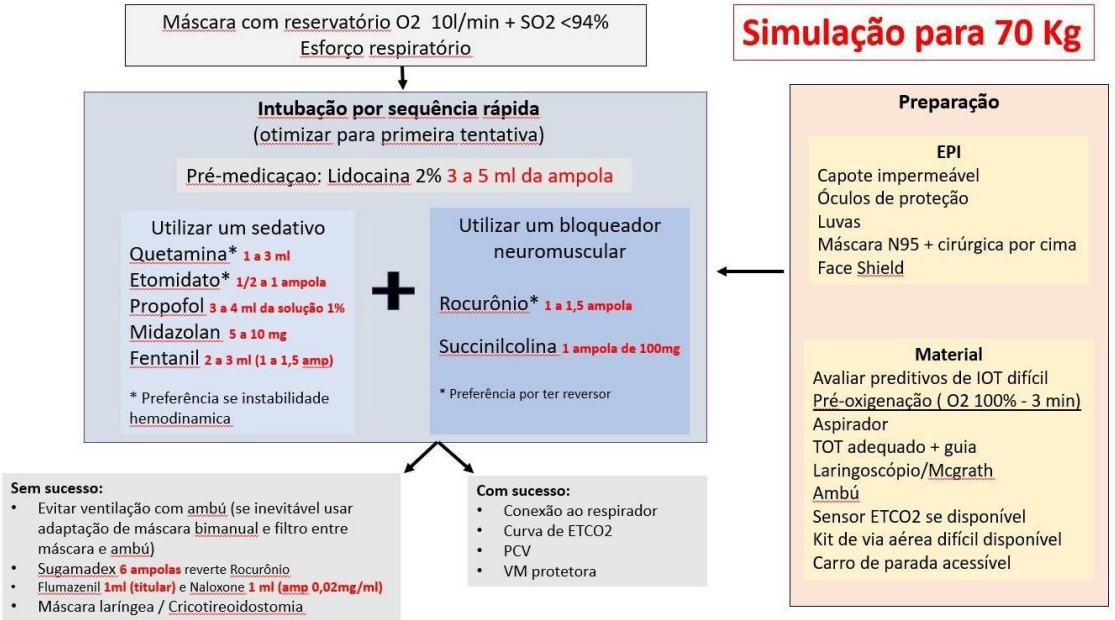
Anexo I

Estratégias excepcionais para a redução de consumo sedativos, opioides e bloqueadores neuromusculares (BNM) essenciais em pacientes com COVID-19.

1. Protocolo de sequência rápida de intubação:

Fonte: Sociedade Brasileira Anestesiologia





2. Priorizar Rocurônio e Succinilcolina para os procedimentos de intubação traqueal.

3. Os demais bloqueadores neuromusculares como Cisatracúrio, Atracúrio, Vecurônio e pancurônio, devem ser priorizados para a manutenção ventilação mecânica, especialmente com a perda do sincronismo com o ventilador mecânico.

4. O uso de BNM deve ser evitado, exceto em situações em que relação PaO2/FiO2 < 150 associado à assincronia, apesar da sedação profunda ou ventilação não protetora (PPL>30cmH2O ouVc>8- 10mL/Kg)

5. Em situações da necessidade de infusão contínua de bloqueador neuromuscular (BNM), tentar utilizar na menor dose possível que permita o sincronismo com o ventilador, preferencialmente por um período de até 48 horas;6. A utilização de BNM deve ser reavaliada de forma rotineira a cada 12 horas e, preferencialmente e quando disponível, com a avaliação da contração muscular com o "TOF" ("train-of-four");

7. Considerar, prioritariamente, analgesia satisfatória anteriormente ao início da sedação, pois contribui para a menor dose de utilização de sedativos. É mandatória a monitorização do nível de sedação com a utilização de escalas apropriadas ,

8. Em pacientes em uso de BNM os parâmetros fisiológicos não são adequados para monitorar os níveis de analgesia e sedação, recomendando-se, se disponível com Índice Bispectral (BIS), com meta entre 40 e45.

<u>Opióides</u>

a. *Tramadol bolus EV de 100mg de 6/6h*

   Opção enteral: comprimidos de 100mg, solução oral 100mg/ml (23 gotas = 1ml)

b. *Codeína enteral: comprimidos de 30 mg e 60 mg, solução oral 03 mg/ml de 6/6h*

c. *Metadona bolus EV de 10 mg de 6/6h Opção enteral: comprimidos de 10 mg*

d. *Morfina enteral: comprimidos de 10 e 30 mg, solução 10mg/ml (23 gotas = 1ml)*

Anticonvulsivantes

a. *Carbamazepina enteral: 200 mg a 1.200mg/dia (comprimidos de 200mg), solução oral 20mg/ml*

b. *Gabapentina enteral: 400mg a 1.200mg/dia (comprimidos de 300mg e 400mg)]*

c. *Pregabalina enteral: 75mg a 300mg/dia (comprimidos de 75mg e 150mg)*

Neurolépticos

a. *Haloperidol IM (intramuscular) - 2,5mg (0,5 ml) a 5mg (1ml) de 8/8h (ampola*

5mg/ml) Opção enteral: 1 a 15 mg/dia (comprimidos de 1mg e 5mg)

b. *Clorpromazina IM (intramuscular) – 5mg a 400mg/dia (ampola 25mg/5ml)*

Opção enteral: 25 a 400mg/dia (comprimidos de 25mg e 100mg, solução gotas 4%: 40mg/ml)

c. *Periciazina enteral: 1 a 25 mg/dia (comprimidos de 10mg, solução gotas 1%:10mg/ml – 4 gotas = 1mg e 4%: 40mg/ml)*

Outros fármacos

a. *Lorazepam enteral: 1 a 10mg/dia (comprimidos de 2mg)*

b. *Olanzapina enteral: 5 a 20 mg/dia (comprimidos orais dispersíveis de10mg)*

c. *Quetiapina enteral: 25 a 400mg/dia (comprimidos de 25mg, 50 mg e 100mg)*

d. *Risperidona enteral: 2 a 6mg/dia (comprimidos de 0,5mg, 1mg, 2mg e 3mg); solução 1mg/ml em apresentação de 30 ml*

e. *Anestésicos inalatórios, preferencialmente sob a supervisão de anestesistas e no uso de aparelho de anestesia.*

ANEXO II

Relação de Fármacos Inalatórios mais utilizados

ÓXIDO NITROSO

Indicação – adjuvante, amnéstico e analgésico.

Farmacocinética – gás não inflamável; coeficiente de partição do sangue/gás = 0,47; início rápido de ação e recupera ção; CAM = 104%; não metabolizado.

Farmacodinâmica – anestésico inalatório com ação amnéstica e fraca propriedade analgésica; excitação; desorienta ção; aumenta a FC e RVP; reduz o DC (em pacientes com insuficiência cardíaca); gera náuseas e vômitos (sobretudo quando associado a opioides); não é irritante para as vias aéreas; leve depressor respiratório; produz hipóxia de difusão, anemia megaloblástica e agranulocitose (se houver exposição prolongada).

Contraindicações – obstrução intestinal; deve ser evitado em grávidas (efeito teratogênico).
Interações
– reduz o requerimento de anestésicos voláteis (concentração-dependente). Pontos importantes – facilita a indução e a recuperação anestésicas.
Doses: Usualmente, é mantida entre 40% e 70% em O2 (isolado ou associado a agentes anestésicos voláteis).

SEVOFLURANO

Indicação – indução e manutenção da anestesia geral (reduz o nível de consciência).

Farmacocinética – é volátil; não inflamável; coeficiente de partição sangue/gás = 0,65; com início rápido de ação e recuperação; CAM (concentração alveolar mínima) = 2% (varia com a idade); é metabolizado no fígado (2%-5%); forma o composto A (potencialmente nefro tóxico) em contato com a cal sodada.

Farmacodinâmica – inibição da neurotransmissão, com depressão generalizada do SNC; aumenta a pressão intracrania na (PIC) acima de 1 CAM; excitação na emergência da

anestesia; reduz a resistência vascular periférica (RVP), a pressão arterial (PA), o relaxamento muscular e o volume corrente (VT); aumenta a frequência respiratória (FR); é pouco irritante para as vias aéreas; gera náuseas e vômitos.

Contraindicações – hipertermia maligna (HM) e procedimentos que necessitam de monitorização eletrofisiológica.

Interações – intensifica o efeito do bloqueio neuromuscular; os opioides, os benzodiazepínicos e o óxido nitroso reduzem a necessidade de sevoflurano.

Pontos importantes – é um anestésico largamente utilizado e idealmente conveniente para indução de pacientes com dificuldades para abordagem das vias aéreas.

Doses: Usualmente, é mantida entre 0,5 e 1 CAM (1% – 2% – concentração expirada), dependendo dos outros anestésicos utilizados.

Considerações Gerais sobre Agentes Inalatórios

- *Todos os anestésicos voláteis provocam vasodilatação do leito vascular pulmonar.*
  - *Os valores da CAM para os agentes anestésicos inalatórios são aditivos. Assim, 0,5 CAM de óxido nitroso com*
  0,5 CAM de isoflurano têm o mesmo efeito no encéfalo que 1 CAM de qualquer dos agentes isoladamente.
  - *Fatores que podem reduzir o valor da CAM: α2-agonistas; barbitúricos; benzodiazepínicos; opioides; aumento da idade, hipotermia, hipotensão e gravides.*
  - *Quanto maior o coeficiente de partição sangue-gás, maior o tempo de início de ação do anestésico e o tempo para que ele seja eliminado do organismo.*
  - *É altamente recomendável a monitorização com analisador de gases para o controle da anestesia com agentes inalatório.*

ANEXO V - NOTA TÉCNICA SOBRE DILUIÇÃO DE DROGAS PARA SEDAÇÃO.

Contexto

Considerando o agravamento da pandemia Covid-19 em Minas Gerais e em todo o território nacional, determinando o aumento da internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI);

Considerando o aumento do consumo de medicamentos sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares, decorrente da necessidade de intubação traqueal e manutenção de ventilação mecânica para suporte ventilatório e prolongada permanência nas UTIs da FHEMIG;

Considerando a notória dificuldade de reposição de estoque dessas classes de medicamentos devido a situações desfavoráveis do mercado, externo aos esforços da FHEMIG;

Considerando a impossibilidade de manutenção dos pacientes graves em insuficiência respiratória sem a utilização desses fármacos, impactando na continuidade e abertura de novos leitos nas UTIs conforme o compromisso público da FUNDAÇÃO no Plano de Capacidade Plena Hospitalar de Enfrentamento da COVID-19 pela FHEMIG; Considerando o papel relevante de leitos de terapia intensiva expandidos emergencialmente na FHEMIG, para resposta à pandemia de COVID-19 e constantes no Plano de Contingência da Grade Hospitalar para enfrentamento da pandemia de COVID-19;

Considerando que alterações abruptas de protocolos de cada Unidade Assistencial da FHEMG, em decorrência do desabastecimento de um ou mais medicamentos usualmente utilizados, podem comprometer a segurança do paciente; Considerando a alocação em regime de urgência de profissionais de saúde, das mais diversas especialidades, sem a formação de médico intensivista/emergencista e com as habilidades necessárias para o manuseio desses medicamentos, conforme os diversos Chamamentos Emergenciais para contratação temporária para prover resposta emergencial à Pandemia de COVID -19 para compor equipes de UTIs;

Considerando o momento extemporâneo e a real situação de colapso do sistema de saúde na maioria do Estado de Minas Gerais e do território nacional;

O uso racional de medicamentos é o pilar principal da assistência farmacológica e a administração segura de medicamentos tem sido fator preocupante, uma vez que erros podem acontecer e que a administração errada desses fármacos pode acarretar reações graves e, muitas vezes, irreversíveis.

Como fator complicador adicional, o risco de DESABASTECIMENTO de vários medicamentos, essenciais a assistência do paciente com COVID-19 grave, principalmente aqueles em ventilação mecânica, é IMINENTE por uma demanda que está superando a oferta. O uso racional de medicamentos, no sentido de evitar desperdícios, se torna indispensável e todos os esforços devem ser feitos no sentido de estratégias que garantam as doses necessárias para o atendimento, sem perdas de medicamentos.

Considerando o enfrentamento da pandemia pela COVID 19 e afim de subsidiar a equipe assistencial no manejo para a diluição dos medicamentos do "KIT Intubação", o qual possui medicamentos potencialmente perigosos como drogas vasoativas e bloqueadores neuromusculares, a Comissão Central de Farmácia e Terapêutica (CCFT) da FHEMIG elaborou esta nota técnica com o intuito de dar a diretriz de utlização dos medicamentos pelas unidades assistenciais FHEMIG, nos leitos de terapia intensiva e semiintensiva, assim como em outros pontos da assistência, conforme necessidade do momento.

Esta nota inclui as principais informações como a DCB (Denominação Comum Brasileira) dos medicamentos, principal reconstituinte, quantidade de diluente, tipo de infusão e dosagem para diferentes faixas de peso sendo esta última variável importante e diretamente dependente das características de cada medicamento, tais como o fármaco ser hidrofílico ou lipofílico.

É fundamental mencionarmos que essa nota tem como função auxiliar a assistência sempre na busca da consolidação das melhores práticas profissionais. No entanto, os

pacientes possuem suas particularidades, especialmente os críticos, e estas devem ser sempre consideradas na tomada de decisão médica visando o melhor desfecho clínico possível.

Segue abaixo tabela contendo as informações supracitadas:

Medicamento: Dose/kg de peso (função renal normal)			50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	≥100kg
ENTUBAÇÃO OROTRAQUEAL (Infusão em bolus)	Bloqueio neuromuscular	**Suxametônio** Frasco 100mg Diluir com 10ml ABD Dose: 1,0 - 1,5mg/kg	50-75mg	60-90mg	70-105mg	80-120mg	90-135mg	100-150mg
		RocurônioFrasco 10mg/ml (total 50mg) Dose: 0,6mg/kg	30-60mg	36-72mg	42-84mg	48-96mg	54-108mg	60-120mg
	Sedação e Analgesia	**Etomidato** Frasco 2mg/ml (total 20mg) Dose: 0,2-0,3mg/kg	10-15mg	12-18mg	14-21mg	16-24mg	18-27mg	20-30mg
		Fentanil Frasco 50mcg/ml Dose: 1-3mcg/kg	50-150mcg	60-180mcg	70-210mcg	80-240mcg	90-270mcg	100-300mcg
		Cetamina Frasco 50mg/ml Dose:1-2mg/kg	50-100mg	60-120mg	70-140mg	80-160mg	90-180mg	100-200mg
		Midazolam Frasco 5mg/ml (total 15mg) Dose: 0,1-0,2mg/kg	5-10mg	6-12mg	7-14mg	8-16mg	9-18mg	10-20mg
SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR (Infusão contínua)	Sedação e Analgesia	**Dexmedetomidina** 100mcg/ml-Amp 2ml Dose: 0,2-1,5mcg/kg/h Solução: 4mcg/ml **2ml dexmedetomidina + 48ml SF0,9%**	2,5-18,75ml/h da Solução	3-22,5ml/h da Solução	3,5-26,25ml/h da Solução	4-30ml/h da Solução	4,5-33,75ml/h da Solução	5-37,5ml/h da Solução
		Midazolam Frasco 5mg/ml (total 100mg) Dose: 0,02-0,1mg/kg/h Solução: 1mg/ml **20ml midazolam + 80ml SF0,9%**	1-5ml/h da Solução	1,2-6ml/h da Solução	1,4-7ml/h da Solução	1,6-8ml/h da Solução	1,8-9ml/h da Solução	2-10ml/h da Solução
		Propofol Frasco 10mg/ml Dose: 0,5-4mg/kg/h **Sem diluição -**	2,5-20ml/h	3-24ml/h	3,5-28ml/h	4-32ml/h	4,5-36ml/h	5-40ml/h

		10mg/ml						
		Cetamina Frasco 50mg/ml Dose:0,05-0,4mg/kg/h Solução: 5mg/ml **10ml Cetamina + 90ml SF0,9%**	0,4-4ml/h da Solução	06-4,8ml/h da Solução	0,7-5,6ml/h da Solução	0,8-6,4ml/h da Solução	0,9-7,2ml/h da Solução	1-8ml/h da Solução
		Fentanil Frasco 50mcg/ml Dose: 0,7-1mcg/kg/h Solução:8mcg/ml **20ml Fentanil + 100ml SF0,9%**	4-6ml/h da Solução	5-7,5ml/h da Solução	6-8,7ml/h da Solução	7-10ml/h da Solução	8-11ml/h da Solução	8,7-12,5ml/h da Solução
		Remifentanil Frasco 2mg (reconstituir c/ 4ml ABD) Dose: 6-60mcg/kg/min Solução: 0,02mg/ml **4ml(2mg) remifentanil + 96ml SF0,9%**	15-150ml/h da Solução	18-180ml/h da Solução	21-210ml/h da Solução	24-240ml/h da Solução	27-270ml/h da Solução	30-300ml/h da Solução
		Morfina Ampola 10mg/ml 1ml Dose: 0,07-0,5mg/kg/h Solução: 1mg/ml **10ml morfina + 90ml SF0,9%**	3,5-25ml/h da Solução	4,2-30ml/h da Solução	4,9-35ml/h da Solução	5,6-40ml/h da Solução	6,3-45ml/h da Solução	7-50ml/h da Solução

	Bloqueio neuromuscular	**Atracúrio** Ampola 10mg/ml Dose: 0,3-0,6mg/kg/h Solução: 2mg/ml **50ml atracúrio + 200ml SGI5%**	7,5-15ml/h da Solução	9-18ml/h da Solução	10,5-21ml/h da Solução	12-24ml/h da Solução	13,5-27ml/h da Solução	15-30ml/h da Solução
		Cisatracúrio Ampola 2mg/ml Dose: 0,03-0,05mg/kg/h Solução: 0,2mg/ml **10ml cisatracúrio + 90ml SF0,9%**	7,5-12,5ml/h da Solução	9-15ml/h da Solução	10,5-17,5ml/h da Solução	12-20ml/h da Solução	13,5-22,5ml/h da Solução	15-25ml/h da Solução
		Rocurônio Frasco 10mg/ml (total 50mg) Dose: 0,5-0,7mg/kg/min Solução:1mg/ml **10ml rocurônio + 90ml SF0,9%**	25-35ml/h da Solução	30-42ml/h da Solução	35-49ml/h da Solução	40-56ml/h da Solução	45-63ml/h da Solução	utilizar dose do peso ideal
		Pancurônio Ampola 2mg/ml Dose: 0,05-0,1mcg/kg/h Solução: 0,1mg/ml **10ml pancurônio + 190ml SGI5%**	25-50ml/h da Solução	30-60ml/h da Solução	35-70ml/h da Solução	40-80ml/h da Solução	45-90ml/h da Solução	50-100ml/h da Solução
		Vecurônio Frasco 4mg e 10mg (4mg/ml após diluição) Diluir 4mg-1ml ABD 10mg-2,5ml ABD Solução: 1mg/ml **4mg: 25ml(100mg) + 75ml SF0,9% 10mg: 10ml(100mg) + 90ml SF0,9%**	2,5-5ml/h da Solução	3-6ml/h da Solução	3,5-7ml/h da Solução	4-8ml/h da Solução	4,5-9ml/h da Solução	5-10ml/h da Solução

Referências:

ANVISA. **Bulário Eletrônico**. 2020. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Analgesia e sedação na Covid-19.** 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_070720_V V_VJS.pdf.

Diretrizes de sedação (conduta médica em Terapia Intensiva). Disponível em: https://pebmed.com.br/diretrizes-de- sedacao-conduta-medica-em-terapia-intensiva/.

FHEMIG. **Plano De Capacidade Plena Hospitalar Em Resposta à Pandemia de Covid-19 – 2021**. Disponível em: http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1872:planos-de- contingencia-e-de-capacidade-plena-hospitalar&catid=1432:covid-19.

GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**. Plano "Minas Consciente – Retomando a economia do jeito certo"**. 2021. Disponível em: <https://www.mg.gov.br/sites/default/files/paginas/imagens/minasconsciente/plano_minas_consciente_3.4.pdf>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. **Orientação para estimativa de consumo diário de medicamentos do kit intubação, por leito, conforme doses terapêuticas preconizadas**. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/orientacao-para-estimativa-de-consumo-diario-de-medicamentos-do-kit-intubacao-por-leito-conforme-doses-terapeuticas- preconizadas/>.