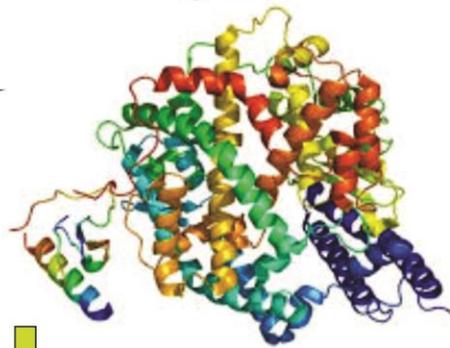


COVID-19

MANEJO POR FASES CLÍNICAS



ECA 2 Enzima conversora de angiotensina 2



Núcleo ambiguo (paladar)
Núcleo singulo (FR e FC)

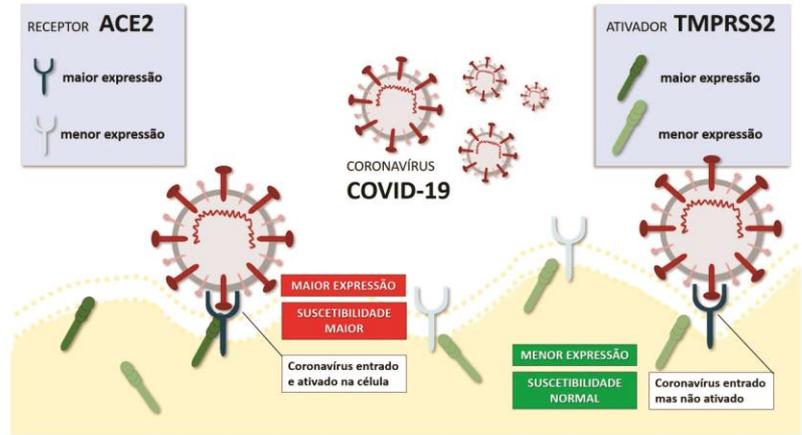
Córtex / Tronco
(Núcleos)

Coração /
Vasos

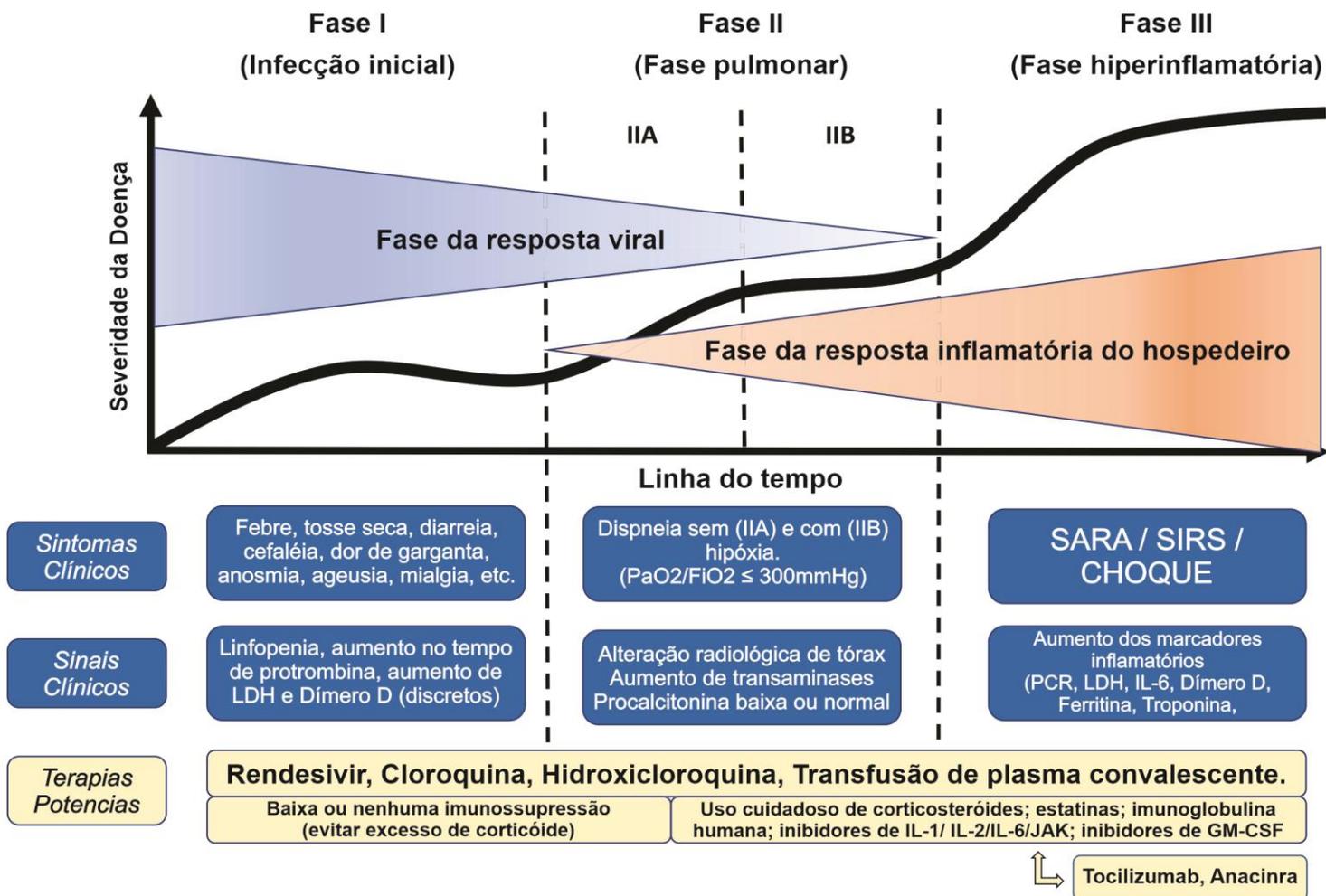
Pulmão

Bulbo
Olfatório

Sistema
Digestório

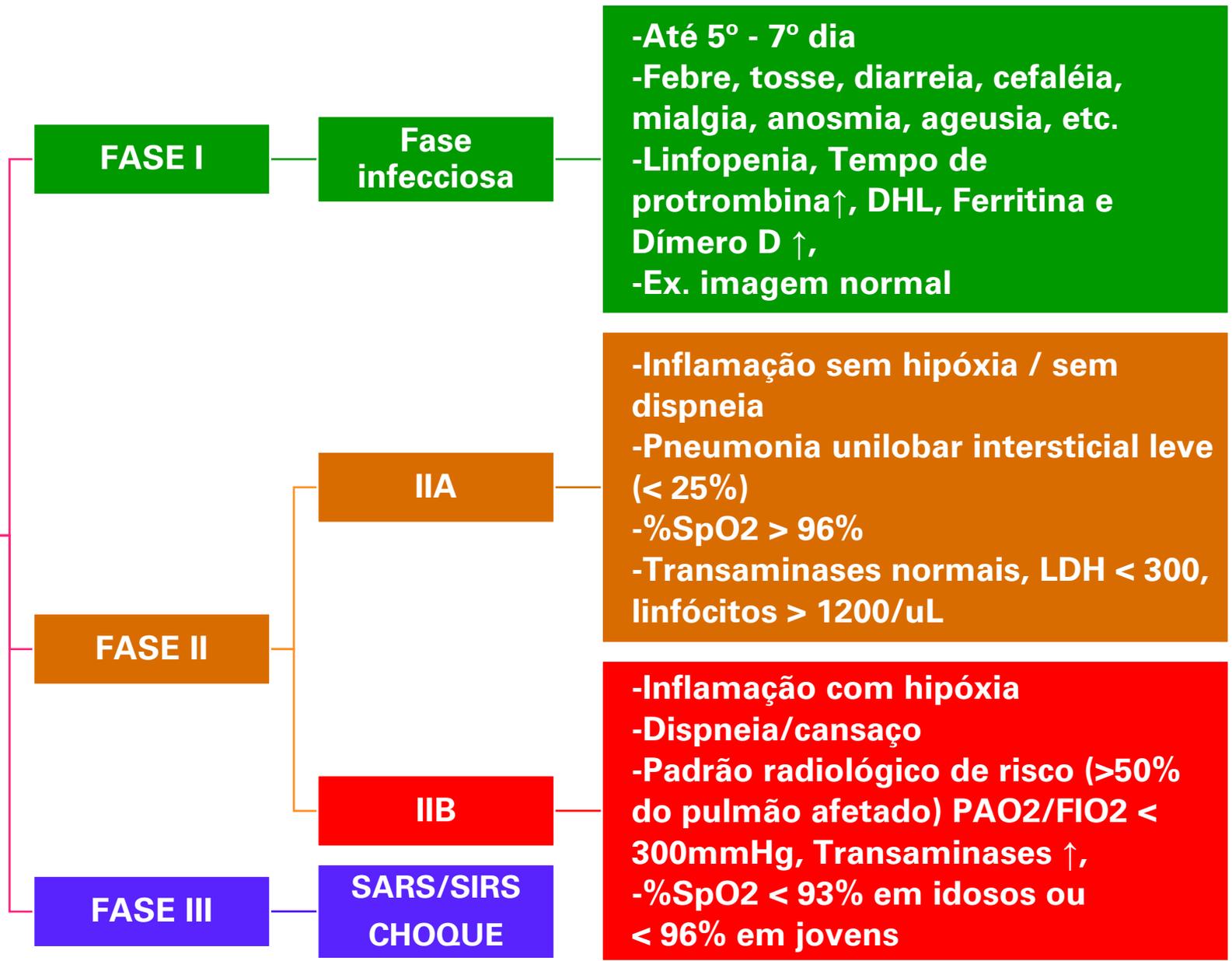


Classificação dos estágios de COVID-19 e alvos do arsenal terapêutico (SIDDIQI)



Classificação dos estágios da COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra as três fases escalonáveis de progressão da COVID-19, com sinais, sintomas e terapias potenciais específicas por fase. SDRA, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA); PCR, proteína C reativa; JAK, janus quinase; LDH, desidrogenase láctica (DHL); NT-proBNP, peptídeo natriurético tipo B pro N-terminal; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos granulócitos.

FASES CLÍNICAS (SIDDIQI)



Quadro clínico

SINTOMAS MAIS FREQUENTES	SINTOMAS MENOS FREQUENTES	
Febre Tosse Dispneia Mialgia Fadiga Anosmia, hiposmia, ageusia	Anorexia Dor de garganta Cefaléia Dor torácica Diarreia Dor abdominal Náuseas/vômitos	Conjuntivite Congestão nasal Hemoptise Confusão mental

Sinais de Gravidade:

- Dispneia/cansaço (FR >30 irpm)
- SpO2 <93-92% em idosos ou <96% em jovens em ar ambiente
- Comprometimento pulmonar > 50%
- Hipotensão
- Piora clínica de doença de base

Fatores de risco para evolução clínica grave / COVID-19

História clínica	Exame físico	Ex. laboratoriais
<ul style="list-style-type: none">• > 64 anos• Hipertensão• Diabetes• Cardiopatia• Neoplasia• Doença pulmonar crônica• Uso de imunossupressores• Obesidade (IMC>35kg/m²)	<ul style="list-style-type: none">• SatO₂ inicial <96%• Temperatura >39°C• FR > 30 irpm	<ul style="list-style-type: none">• PaO₂/FiO₂ <300• PCR ↑• LDL ↑• Neutropenia• Plaquetopenia• Linfopenia• Dímero D ↑• Troponina ↑• AST ↑• Insuficiência renal• Coagulopatia



Diagnóstico laboratorial

	Teste molecular RT-PCR	Sorologia IgM e/ou IgG	Sorologia IgA	Teste rápido IgM e/ou IgG
Princípio do teste	PCR em tempo real >> detecção do RNA do vírus	Quimioluminescência >> detecção de anticorpos tipo IgM e IgG	ELISA >> detecção de anticorpos do tipo IgA	Imunocromatográfico >> detecção de anticorpos IgM e IgG
Material	<ul style="list-style-type: none">- Swab de nasofaringe e orofaringe- Aspirado traqueal- Lavado broncoalveolar	- Soro	-Soro	- Soro
Tempo ideal para coleta	Em até 7 dias dos sintomas com pico entre 3 a 5 dias	Após 15º dia do início dos sintomas	Após 10º dia do início dos sintomas	Após o 15º dia do início dos sintomas
Indicações / resultados esperados	Resultado positivo na doença ativa ou contato recente	IgM positivo: doença ativa ou contato recente IgG positivo: infecção passada ou contato prévio	IgA positivo: doença ativa ou contato recente	IgM positivo: doença ativa ou contato recente IgG positivo: infecção passada ou contato prévio

Interpretação de resultados

Resultados				Significado Clínico
RT-PCR	IgA	IgM	IgG	
+	-	-	-	Se paciente sintomático: infecção ativa ou recente
+	+	+	-	Se paciente sintomático: infecção ativa ou recente
+	+/-	+	+	Infecção recente com produção de anticorpos IgG
-	-	-	+	Possível contato prévio
-	+/-	+	+	Possível estágio de recuperação de infecção

Exames Complementares

- Hemograma
 - Leucócitos, linfócitos, plaquetas
 - Tempo de protrombina
 - Ureia / Creatinina
 - Transaminases, Gama GT
 - PCR, DHL, Ferritina
 - Dímero D
 - CPK, BNP
 - Troponina T
 - Interleucina-6
 - Outros (individualizar)
- ECG
 - Se QTc < 450
 - Não contraindica tratamento
 - Se QTc entre 450-500
 - Não associar azitromicina
 - Se QTc > 500
 - Não indicar HCQ nem azitromicina

Exame de imagem

- Indicação
 - Pacientes com quadro clínico e/ou laboratorial suspeito
 - Avaliação da resposta terapêutica
- Exames
 - RX de tórax
 - Opacidades de espaço aéreo (incharacterístico)
 - TC tórax (maior sensibilidade, maior custo)
 - Padrão diversificado, demarcação sem nitidez
 - Morfologia arredondada
 - Espessamento vascular, padrão em mosaico
 - Distribuição bilateral, periférico e basal
 - Sinal do halo, Teia de aranha

TC de tórax (paciente no 5º dia de doença)



Fonte: imagens do Dr. Angelo Dalla Vecchia

TC TÓRAX - ACHADOS

Fase Inicial

- Normal (50%)
- Opacidades em vidro fosco ou consolidações (17%)
- Opacidades multifocais bilaterais (28%)
- Lesões com distribuição periféricas (22%)

Fase Intermediária

- Normal (10%)
- Consolidação (55%)
- Acometimento bilateral (76%)
- Lesões com distribuição periférica (64%)
- Opacidades reticulares (9%)

Fase tardia

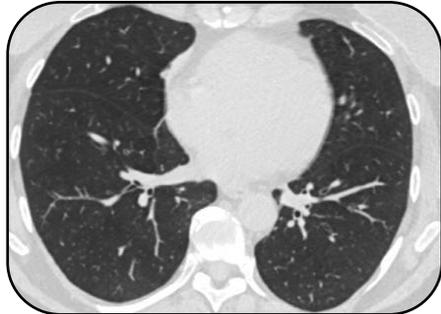
- Normal (5%)
- Consolidação (60%)
- Acometimento bilateral (88%)
- Distribuição periférica (72%)
- Opacidades reticulares (20%)
- Diferentes graus de resolução

Classificação CO-RADS

CO-RADS		
Nível de suspeição de infecção por COVID-19		
		Achados na TC
CO-RADS 1	Improvável	Normal ou anormalidades não infecciosas.
CO-RADS 2	Baixo	Anormalidades consistentes com outras infecções além da COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminado	Não está claro se está presente COVID-19.
CO-RADS 4	Alto	Anormalidades suspeitas de COVID-19.
CO-RADS 5	Muito alto	COVID-19 típico.
CO-RADS 6	PCR +	

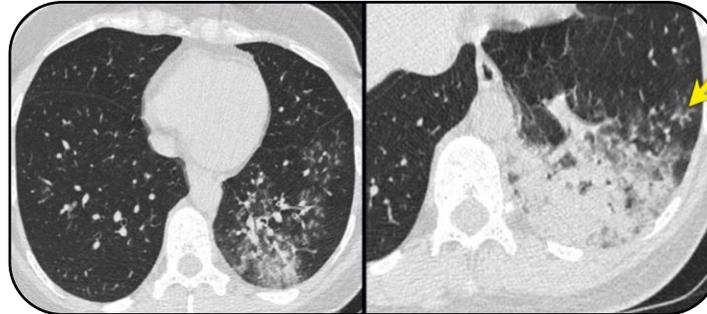
EXEMPLOS

CO-RADS 1



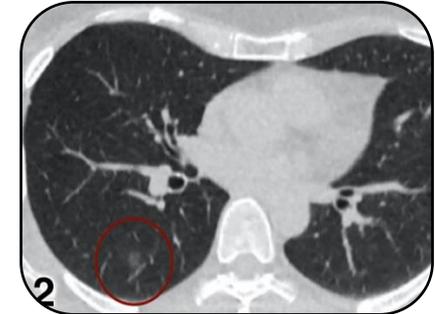
(TC normal)

CO-RADS 2



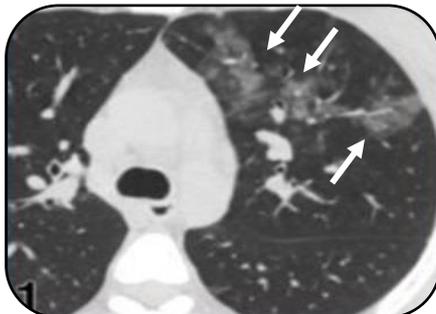
(seta: consolidação lobar e árvore em brotamento – pneumonia bacteriana)

CO-RADS 3



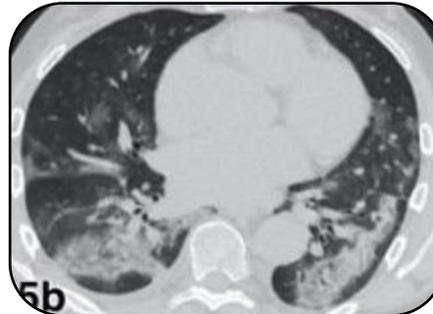
(círculo: OVF* unifocal)

CO-RADS 4



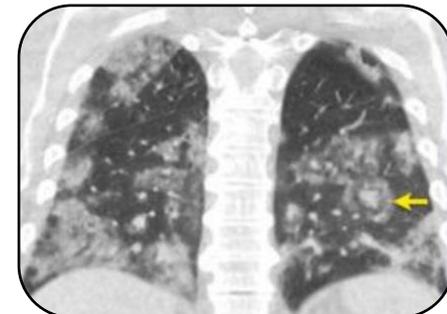
(setas: OVF* multifocais)

CO-RADS 5



(OVF* multifocais e
Consolidações bilaterais)

CO-RADS 6



(OVF* multifocais bilaterais
Seta: sinal do halo)

OVF*: Opacidades em vidro fosco

Abordagem terapêutica por fases



FASE I

Hidroxicloroquina
ou Cloroquina ou
Ivermectina ou
Nitazoxanida
+
Azitromicina
+
Quelato de Zinco
+
Enoxaparina



FASE IIA

Esquema anterior
+
Corticóide
(Metilprednisolona,
Prednisona)



FASE IIB

Esquema anterior
+
Corticóide
(Metilprednisolona,
Dexametasona)
+
Tocilizumab
Interferon
Anankira
(se disponível)

Antibiótico se suspeita de sobreinfecção (Axetilcefuroxima, Ceftriaxona, Amoxicilina, Levofloxacina ou Moxifloxacina).

Posologias

FÁRMACO	POSOLOGIA
Sulfato de Hidroxicloroquina*	<ul style="list-style-type: none">• 400mg de 12/12h no 1º dia VO e 400mg/dia do 2º- 5º dia VO Obs: o tempo de uso pode ser estendido a critério médico até 10 dias.
Difosfato de Cloroquina*	<ul style="list-style-type: none">• 150mg 3 comp (900mg) 12/12h no 1º dia e 1 comp (150mg) de 8/8h do 2º- 5º dia OU• 450mg de 12/12h no 1º dia VO e 450mg/dia do 2º- 5º dia VO
Azitromicina*	500 mg 1 x dia durante 5 dias VO
Ivermectina*	<ul style="list-style-type: none">• 6 mg/30 kg/dia (dose máxima/dia 3 comp) por 2 dias VO
Nitazoxanida*	500 mg de 12/12h por 3 dias VO
Zinco quelato*	30 mg/dia por 7 – 10 dias VO
Sulfato de zinco*	66 mg/dia por 7 – 10 dias

**Obs: A eficácia de alguns fármacos no tratamento da COVID-19 ainda está em estudo, apesar de alguns já terem demonstrado eficácia in vitro e em estudos observacionais. A hidroxicloroquina e cloroquina teve seu emprego na COVID-19 suspenso em alguns países, porém no Brasil é uma opção de tratamento. A prescrição desses medicamentos é de responsabilidade médica.*

Posologias

FÁRMACO	POSOLOGIA
Levofloxacin	500 mg a 750 mg 1 x dia por 7-10 dias VO Obs: evitar associaçã com azitromicina
Moxifloxacin	400 mg 1 x dia por 7-10 dias VO Obs: evitar associaçã com azitromicina
Axetilcefuroxima	500 mg 12/12h por 7-10 dias VO
Amoxicilina	500 mg 8/8h por 7-10 dias VO
Ceftriaxona	2g/dia EV (venda para uso hospitalar) ou IM Obs: para administrar apresentaçã IM por via endovenosa é necessário diluir o conteúdo do frasco-ampola IM em AD (10ml) ou SF (100ml) e desprezar o diluente, lidocaína a 1%

Anticoagulação na COVID-19

Tromboprofilaxia em todos com COVID-19 sem contraindicações

ENOXAPARINA

Situação clínica	Doses
<ul style="list-style-type: none">Sem fator de riscoPneumonia leveFase I	<ul style="list-style-type: none">Peso < 80kg<ul style="list-style-type: none">○ 40mg/dia SCPeso ≥ 80kg<ul style="list-style-type: none">○ 60mg/dia SCPeso ≥ 100kg<ul style="list-style-type: none">○ 40mg 12/12 horas SCInsuficiência renal: 20mg/dia
<ul style="list-style-type: none">Gestante/puérperaCom fator de riscoFase IIInfeção severa<ul style="list-style-type: none">○ D-dímero > 1500○ PCR > 150○ Linfócitos < 800○ Padrão pulmonar intersticial bilateral	<ul style="list-style-type: none">1mg/kg/dia SC0,25mg/kg 12/12h (insuficiência renal)

Fonte: Protocolo de tromboprofilaxia do Hospital Universitário La Paz, Madri

Anticoagulação na COVID-19

HEPARINA NÃO FRACIONADA (pacientes internados)

Situação clínica

Doses

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Casos leves/moderados• Sem critérios para UTI | <ul style="list-style-type: none">• 5000U SC 12/12 horas (risco padrão)• 5000U SC 8/8 horas (risco adicional) |
| <ul style="list-style-type: none">• Casos graves• Em ambiente de UTI | <ul style="list-style-type: none">• EV por bomba de infusão• Alvo terapêutico<ul style="list-style-type: none">• 1,5 a 2 vezes o valor de normalidade |

Alta hospitalar

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Pacientes de risco para tromboembolismo | <ul style="list-style-type: none">• Rivaroxabana 10mg VO 1xdia por 4-6 sem ou• Enoxaparina 40mg SC 1xdia por 4-6 sem |
| <ul style="list-style-type: none">• Tromboembolismo venoso ou arterial | <ul style="list-style-type: none">• Rivaroxabana 20mg VO 1xdia por 4-6 sem |

- ✓ Insuficiência renal: evitar a Enoxaparina e os novos anticoagulantes orais. Dar preferência à Heparina não-fracionada.
- ✓ Trombocitopenia induzida por Heparina: considerar o uso do Fondaparinux.

Fonte: Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare – Regional Pará Recomendações de anticoagulação para o COVID-19 – Maio / 2020

Figura 4: Protocolo de Tromboprofilaxis. Hospital Universitario La Paz.

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID19

*Valorar siempre riesgo de sangrado y contraindicación al uso de HMBP

*En pacientes con anticoagulación oral previa, suspenderla y pasar a HBPM (SC) a dosis terapéuticas.

TODO paciente

Tratamiento PRECOZ.

Empezar al decidir ingreso en Urgencias

HBPM(sc) Dosis

-Peso<80kg:

Enoxaparina 40mg(sc)/día

ó

Bemiparina 3500UI/día

-Peso>=80kg:

Enoxaparina 60mg(sc)/día

ó

Bemiparina 5000UI/día

-Peso>=100kg:

Enoxaparina

40mg(sc)/12h

Si l.Renal (Clcr<30ml/min):

Enoxaparina 20mg/día ó

Bemiparina 2500UI/día

Alto riesgo de trombosis

(Valoración al ingreso y reevaluación periódica)

PACIENTE CON:

- Infec covid SEVERA: (PCR>150;dD>1500;IL6>40 Ferritina>1000 y Linfos<800)
- Dímero D>= 6 veces el valor normal (3000ng/ml)
- AP o AF de ETEV
- AP de patología isquémica arterial (perif,cardio,neuro)

HBPM(SC): a dosis intermedias (1 mg/kg/día)

Si Insuf Renal FG<30:

0,25mg/kg/12h

Sospecha clínica TEP

PACIENTE CON:

- Mantendo ó desarrollo brusco de hipoxemia (pO2<=90%) y/o
- Taquicardia(FC>110lpm) y/o
- hipotensión(TAS<100) y/o
- Clínica de TVP

-Iniciar ó subir HBPM(sc) (dosis terapéuticas)

Enoxaparina

1,5mg/kg/día ó

Bemiparina

115UI/kg/día

-Solicitar AngioTC

(Si posible-mapa de todo)

Paciente crítico UVI

(PRE-CRÍTICO EN PLANA)

PACIENTE CON:

- Hipoxemia refractaria (prono; necesidad incrementpaFIO2...)
- Inest hemodinámica -dD>=4veces VN (2000ng/ml) y/o
- ISTH score>=4

HBPM(SC): a dosis terapéuticas

Enoxaparina

1,5mg/kg/día ó

Bemiparina

115UI/kg/día

Paciente al Alta

Valorar e individualizar indicación según persistencia de ALTO RIESGO trombótico

Enoxaparina 40mg(sc)/día

ó

Bemiparina 3500UI/día

(7 días)

Medidas generales:

- Fomentar la demabulación dentro domicilio
- Evitar estancia prolongada de pie o sentado
- No cruzar piernas
- Hacer ejercicios deflexoextensión y mov circulares con pies c/hora
- Hidratación

Corticoterapia na COVID-19

Estágio	Esquema terapêutico
• FASE I	• Não há indicação
• FASE IIA	• Metilprednisolona 80 mg EV por 3 dias • Metilprednisolona 80 mg EV no 1º dia, 40 mg EV por mais 2-4 dias • Esquema alternativo (adaptação / recursos escassos) <ul style="list-style-type: none">○ Metilprednisolona 80 mg EV na urgência + Prednisona 40 mg/dia VO por mais 2-4 dias (paciente estável)○ Prednisona 80 mg/dia VO no 1º dia e 40 mg/dia VO por mais 2-4 dias.○ Realizar prova de imagem no D3 para decidir se suspende ou prolonga até D5
• FASE IIB	• Metilprednisolona 80 mg EV por 3 dias • Dependendo da gravidade avaliar: <ul style="list-style-type: none">○ Metilprednisolona 125 a 250 mg EV no 1º dia, 80 mg EV por 2 dias○ Realizar prova de imagem no D3 para decidir se suspende ou prolonga até D5
• Na ausência de Metilprednisolona	<ul style="list-style-type: none">○ Dexametasona 10 mg 1º dia, 5 mg por mais 2-4 dias ou○ Dexametasona 10 mg/dia durante 3-5 dias.

Recomendações adaptadas por Dra. Marina Bucar baseado em diversos protocolos, 14/05/2020

Equivalência dos diferentes corticóides

Fármaco	Potência anti-inflamatória	Potência mineralocorticoide	Dose (mg) equivalente	Supressão do eixo HH
Cortisona	0,8	0,8	25	++
Hidrocortisona	1	1	20	++
Prednisona	4	0,8	5	++
Prednisolona	4	0,8	5	++
Metilprednisolona	5	0,8	4	++
Deflazacorte	4	0,5	7,5	++
Triancinolona	5	0	4	+++
Fludrocortisona	10	125	2	++++
Parametasona	10	0	2	++++
Betametasona	25	0	0,6	++++
Dexametasona	30	0	0,75	++++

Referência da tabela: Aznar JVB, Martínez GJ. Manual de Alergia Clínica. Ed. Masson. Pág 169

Fase IIB - Se disponível

- **Tocilizumab**

- < 75kg: 400 mg
- > 75kg: 800 mg
- Pode repetir dose em 12 horas
- Obs: contraindicado se AST/ALT ↑ em 5x, sepse por outros patógenos, diverticulite complicada ou perfuração intestinal.

- **Interferon beta 1b (betaferon)**

- 0,25 mg cada 48 horas
- Obs: pode descompensar ins. Cardíaca e agudizar ins. Renal. Contraindicado em hepatopatia grave. Síndrome Flu-like. Evitar em pacientes psiquiátricos e depressão maior.

- **Anankira**

- 100 mg/24 horas SC

PROTOCOLO COLAPSO

- FASES IIA E IIB

- ✓ **Prednisona** 80mg/dia VO no 1º dia e 40 mg/dia por mais 4 dias
- ✓ **Enoxaparina** 40 mg/dia SC por 5 dias
- ✓ **Claritromicina** 500 mg 12/12h por 10 dias
- ✓ **Cefuroxima** 500 mg 12/12h por 7 10 dias
- Obs: pode ser feito uma primeira dose de corticóide EV.
- Pode ser usado outro antibiótico.
- A critério clínico pode estender a enoxaparina até 10 dias.
- Reavaliar após D5 para decidir se estende corticóide até 10 dias.

Recomendação do Dr. Zeballos para tratamento domiciliar de pacientes que necessitem de internação, mas não conseguem devido situações de superlotação do sistema de saúde.

Gestantes e puérperas

- Grupo de risco
- RX de tórax: limitado (deve ser evitado)
- TC de tórax – boa sensibilidade, sem contra-indicação
 - Atentar para outras causas de infecções respiratórias (H1N1)
- Fármacos usados no protocolo da FSCM-Pa
 - Oseltamivir
 - Amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacina, moxifloxacino, claritromicina, azitromicina
 - Enoxaparina
 - Metilprednisolona
 - Ivermectina
 - Albendazol

PROTOCOLO PARA GESTANTES E PUERPÉRAS COM SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE COVID-19 DA FSCM-PA

Estágios	Manejo farmacológico
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) + Amoxicilina 500 mg VO de 8/8h ou Levofloxacina 750 mg/dia VO por 10 dias. • Sintomáticos
FASE IIA	<ul style="list-style-type: none"> • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) + Amoxicilina 500 mg VO de 8/8h ou Levofloxacina 750 mg/dia VO por 10 dias. • Enoxaparina 40 mg/dia <ul style="list-style-type: none"> ✓ Contraindicado se sangramento ativo, plaquetas < 70 mil, inr>2, Ins. renal c/ creatinina >1,5 mg/dl ✓ Suspende se indicar interrupção da gestação
FASE IIB/III	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina (conforme fase IIA) • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) • Ceftriaxona 2g EV ao dia por 7 a 10 dias OU Cefotaxima 2g 8/8 horas por 10 dias • Moxifloxacino 400 mg ao dia por 10 dias OU Claritromicina 500 mg VO 12/12 horas por 10 dias OU Azitromicina 500 mg VO ao dia por 5 dias • Metilprednisolona 250 mg (2 frascos de 125 mg) + 100 ml de SF 0,9% EV em 1 hora (PACIENTE ENTUBADA) – <i>Adm. Ivermectina 6mg 2 comp VO dose única ou Albendazol 400mg VO dose única previamente.</i>

REFERÊNCIAS

1. Recomendações para tratamento de pacientes COVID-19 (Adaptado por: Dra Marina Bucar Barjud), mai/2020.
2. Achados de imagem na COVID 19. Indicação e interpretação. Guia CBR. Departamento de Radiologia Torácica-Comissão de Ultrassonografia, versão1-20/03/2020.
3. Manejo novo coronavírus (COVID-19). Albert Einstein, 18/05/2020.
4. Hasan K. Siddiqi, et al. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>
5. Protocolo para gestantes e puérperas com suspeita ou confirmação de COVID-19 da FSCM-Pa, mai-2020.
6. Classificação COVID-19 CORADS. Acesso em: <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19-corads-classification#corads-classification-corads-1>
7. Recomendações de anticoagulação para o COVID-19, maio / 2020. Sociedade Brasileira de Angiologia e de cirurgia Vasculiar Regional Pará - SBACV-PA.