

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COVID-19

Baseado nos protocolos estabelecidos pelos seguintes Hospitais: Grupo HM Hospitais, H. La Paz, H. Ramón y Cajal, Fundación Jiménez Díez, H. 12 de Octubre (Espanha); e no protocolo de tratamento precoce COVID-Piauí.

4ª ATUALIZAÇÃO
14/05/2020

Adaptado por:
Dra Marina Bucar Barjud

Estas são recomendações a partir de outros protocolos já instaurados, mas a decisão final dependerá do médico responsável e/ou protocolo do centro

1ª atualização: 17/04/2020: Recomendações iniciais

2ª atualização: 29/04/2020: Acréscimo das fases da doença e alternativa de anticoagulação

3ª atualização: 13/05/2020: Acréscimo de dose de cloroquina aconselhada por nota informativa do Ministério da Saúde (nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS de 27/03/2020) e algumas adaptações ao contexto brasileiro aconselhadas por colegas médicos brasileiros.

4ª Atualização: 14/05/2020: Mudança de doses de metilprednisolona

Introdução

O COVID 19 é uma doença nova, não existindo estudos com evidência A que possam indicar um tratamento que seja 100% eficaz. As tentativas de estabelecer um tratamento adequado foram derivadas de conclusões a partir de estudos feitos com doenças similares (SARS1, MERS, influenzae) e por estudos realizados com as limitações metodológicas da epidemia e com pacientes em várias etapas da doença, quando sabemos que cada etapa apresenta uma fisiopatologia diferente e, portanto, necessitando um tratamento diferente.

Mesmo sabendo que apenas aproximadamente 20% dos afetados terão uma forma grave, ao ser uma doença pandêmica, ou seja, que atingirá a milhares de pessoas ao mesmo tempo, pode ser complicado realizar um acompanhamento multidisciplinar, individualizado e com recursos de terapia intensiva a todos os pacientes graves, principalmente nos países onde o vírus já está circulando, como é o caso do Brasil e foi da Espanha e da Itália.

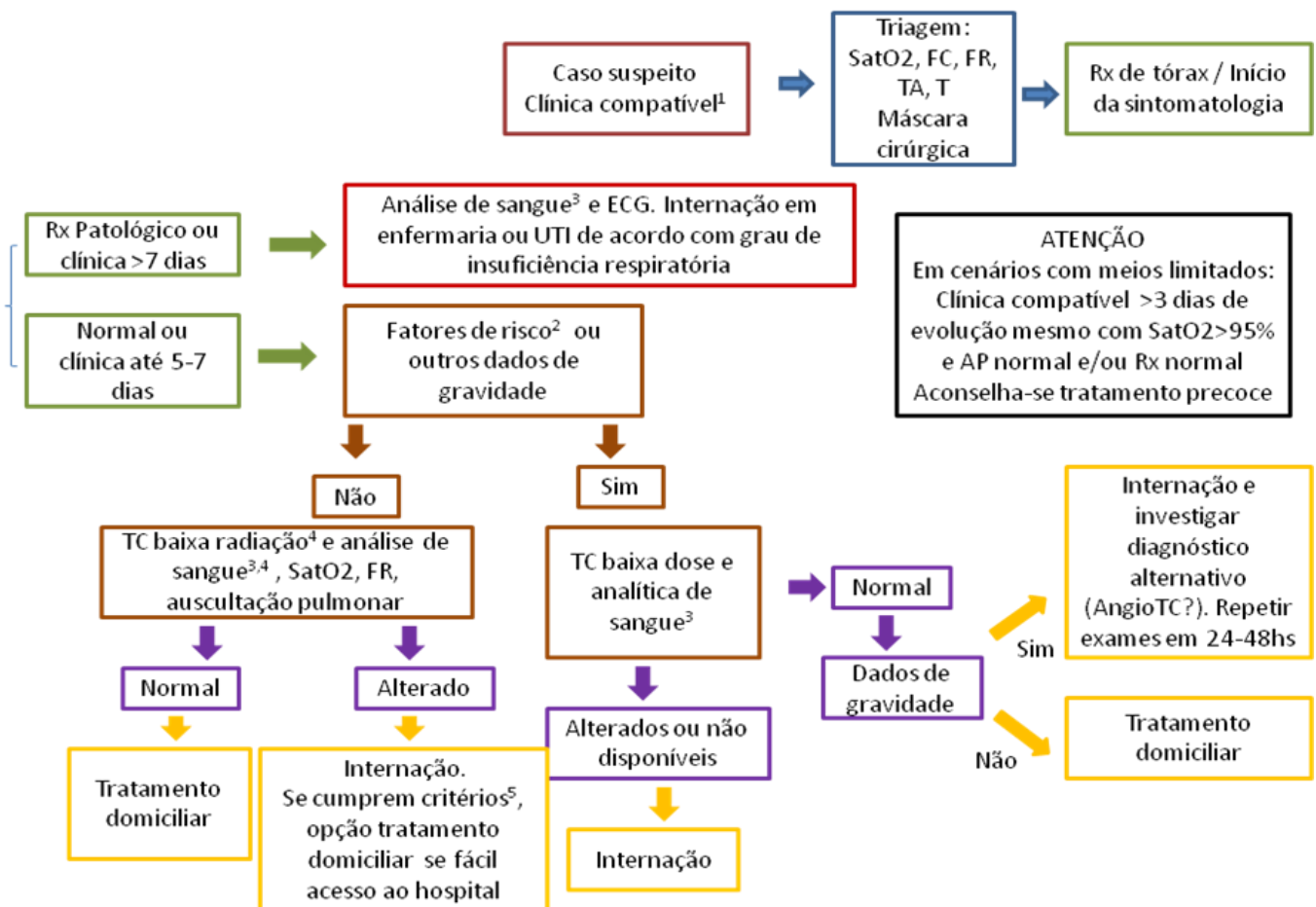
Dessa forma, a maneira que a Espanha conseguiu vencer a crise foi através da realização de protocolos a partir de reuniões multidisciplinares de vários hospitais de Madrid para trocar experiências e “sensações clínicas” sejam pessoais ou vindas de outros departamentos. Muitas vezes essas “sensações” individuais eram corroboradas por dados oficiais do Hospital.

Ao longo dos dias, formou-se então um conhecimento acumulado da experiência clínica observacional de profissionais de cada hospital, de colegas estrangeiros e de outros Hospitais da Comunidade Autônoma de Madrid. Com essas medidas conseguiu-se reduzir a porcentagem de pacientes graves que necessitavam tratamento em Unidade de Terapia Intensiva. Aproximadamente 90% dos pacientes na fase inflamatória puderam ser tratados na enfermaria, consumindo menos recursos e necessitando atenção menos especializada. Também se indicou tratamento domiciliar para casos leves desde urgências.

Apesar de saber que provavelmente foram tratados alguns pacientes que provavelmente não evoluiriam para fases moderadas, acredita-se que essa indicação evitou a internação de muitos pacientes, além de evitar a progressão de pacientes moderados a graves, diminuindo o tempo de internação, volume de pacientes que necessitam recursos de complexidade mais elevada e diminuindo a letalidade.

Essas recomendações são o resumo e adaptação desses protocolos.

Avaliação inicial:



Atenção: Inflamação pulmonar é a mais fácil de diagnosticar, mas na presença de outros sintomas inflamatórios e/ou exame de sangue com dados de inflamação e/ou clínica >7 dias, também deveria ser avaliado como provável fase inflamatória

Exemplo: Miocardite, diarreia, cefaléia intensa que não melhora com analgesia habitual, convulsões.

*Legenda

1. Clínica compatível: tosse, dispnéia, T > 38°C, mialgia, dor pleurítica, odinofagia (ou sensação de engasgo, bolo), dor de cabeça, erupção cutânea ou diarreia, astenia, ageusia, anosmia

2 DPOC, doença cardiovascular, diabetes, câncer, doença hepática crônica. Imunodeprimidos (preferencialmente os ID deveriam ser atendidos de maneira preferente para reduzir seu tempo de exposição. De acordo com o paciente, idade >60anos pode ser considerado FR.

3 Hemograma, bioquímica, GGT, AST, ALT, coagulação, LDH e proteína C reativa. D Dímero. Se SatO2 basal <96% GAB. Em alguns centros se realiza ferritina mas não é imprescindível

4 Etapa dispensável se não está disponível. Se indisponível, prevalece o critério clínico.

5. Pneumonia unilobar intersticial leve (ou <25%), sem dispnea, satO2 >96% y FR <20, LDH <300, linfocitos >1200/uL, transaminases normal.

Tratamento proposto:

	Sintomas	Tratamento
Infecção sem pneumonia (Fase I)	Clínica compatível ¹ < 5 dias Exploração física e/ou Exame de imagem normal	- Hidroxicloroquina 400mg/24hs 6d (até 10) (carga 400/12h primeiras 24hs) ou Alternativa: Cloroquina 450/24hs 6 dias (carga 450/12h primeiras 24hs) + Azitromicina 500mg cada 24h/ 3 dias Antibiótico somente se suspeita de sobreinfecção: ceftidoren 400mg/12h ou cefuroxima 500mg/12h ou Ceftriaxona 2g/24h Alergia a betalactâmicos: Levofloxacino 500mg/dia/5d (no caso de utilizar levofloxacino, evitar azitromicina por possível aumento de QTc) Maior probabilidade de infecção em pacientes com FR ² HBPM e isolamento domiciliar 14 dias (ver adiante)
Pneumonia leve (Fase IIA)	Pneumonia unilobar intersticial leve (ou<25%), sem dispnea, satO2>96% y FR<20, LDH<300, linfocitos>1200/uL, transaminases normal.	Esquema anterior + Metilprednisolona 80mg EV durante 3 dias. Alternativas (com menor experiência clínica e adaptação em situação de escassos recursos): - Metilprednisolona 80mg EV em urgências e se paciente estável sem hipoxia continuar com prednisona oral 120mg durante 2 dias mais. - Prednisona oral 120mg durante 3 dias. Realizar prova de imagem no D3 para decidir se suspende corticoide ou prolonga até D5
Pneumonia grave (Fase IIB ou IIA com >50%)	SatO2<93 em idosos ou <96% em jovens, ou padrão radiológico de alto risco (>50% do pulmão afetado)	Esquema anterior + Ceftriaxona 2g/24h Corticoterapia: Metilprednisolona 80mg EV durante 3 dias. Dependendo da gravidade, avaliar Metilprednisolona 250mg 1º dia, logo 80mg durante 2 dias mais OU Metilprednisolona 125 mg 1º dia e logo 80mg 2 dias mais. Se disponível: Tocilizumab <75Kg: 400mg, >75kg: 800mg, pode repetir dose em 12h Interferon Beta 1b (betaferon) 0,25mgs cada 48horas. Anankira 100mg/24h SC Realizar prova de imagem no D3 para decidir se suspende corticoide ou prolonga até D5 Em casos selecionados (patologia pulmonar crônica, idosos ou pacientes com Platô nos sintomas maior que 5 dias, ampliar até 10dias, em pauta descendente).

Suporte ventilatório de acordo com insuficiência respiratória. Tema complexo pero de maneira esquemático para clínicos gerais:

A: paciente sem patologia pulmonar prévia e com critérios de escalar tto: O2 convencional -> cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) (se experiência e sob vigilância estrita) -> entubação -> ECMO

B: Pacientes com teto terapêutico em VMNI: O2 convencional -> CNAF > VMNI (PEEP alta)

C: Pacientes DPOC com descompensação hipercápnica em contexto de COVID19: Similar a anteriores (de acordo com perfil de pacientes), podendo tentar VMNI antes de cânulas nasais.

Decúbito PRONA a todos os internados

Fisioterapia respiratória não está indicada na fase aguda

Corticoterapia de acordo com perfil de paciente (+ Jovem e/ou infiltrado bilateral e/ou reagente de fase aguda (RFA) altos > inflamação, tratamento mais agressivo)

Na ausência de Metilprednisolona: Dexametasona 20mg 1º dia, logo 10mg 2 dias mais (com menor experiência clínica e adaptação em situação de escassos recursos)

Tromboprofilaxia a todos.

Se tratamento domiciliar: Clexane 40mg (ou dose equivalente de outra HBPM). Se ins renal (FG<30, clexane 20mg)

Sem fatores de risco e pneumonia leve: Peso <80Kg: Clexane 40 , >80Kg 60mg (FG<30, clexane 20mg)

Com FR trombótico (gestante, puérpera, antecedente pessoal de trombose arterial ou venosa, ou infecção severa: D dímero>6 vezes o valor normal, PCR>150, Ferritina >1000, Linfos<800) ou infecção severa por COVID (D. dímero>1500, PCR>150, Linfocitos<600, patrón intersticial bilateral em RX): Clexane 1mg/Kg/d (FG<30, clexane 0,25mg/kg/12h)

Em ausencia de HBPM podería utilizar –se Lique mine

Antiagregantes e anticoagulantes orais não estão indicados como substitutos, até o momento

Hidroxicloroquina:

Não precisa ajuste de dose para IR (somente se <FG<15) nem IH. Aconselham precaução nesses casos por maior risco de retinopatia.

Contra indicação relativa em maculopatias, retinose pigmentar (avaliar risco beneficio. Tratamento apenas 6 dias)

Não coadministrar com: amiodarona, flecainida. Interação moderada com digoxina (monitorizar), Ivabradina e propafenona, pradaxa (reduzir dose a 110), Edoxaban (reduzir dose a 30). Interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina

Azitromicina

Evitar em IH e IR graves (FG<10). Não administrar com amiodarona, sotalolol. Aumenta níveis de digoxina. Menos evidência que HCQ.

Contra indicação para Tozilizumab

AST/ALT > 5 vezes

Sepse por outros patógenos diferentes do COVID19.

Diverticulite complicada ou perfuração intestinal.

Interferon pode descompensar insuficiência Cardíaca e agudizar insuficiência renal. Vigiar e tratamento correspondente necessário. Contraindicado em hepatopatia grave. Síndrome Flu-like. Evitar em pacientes psiquiátricos e depressão maior

Antivirais se disponível: Lopinavir/ritonavir 200/50, 2 comp/12 hs ou Darunavir 800 mg/24h+Ritonavir 100 mg/24 horas ou Remdesivir: dose de carga de 200 mg/i.v. seguido de 100mg/IV 7-10 dias

ECG, se possível, antes do tratamento e depois de 48h.

Se não é possível avaliação por cardiologia-> Ver intervalo QT corrigido pela FC:

Se QTc < 450: não contraindica tratamento

Se QTc entre 450-500: Não associar azitromicina

Se QTc >500: não indicar HCQ nem azitromicina e telemetria, se possível.

Outras considerações

Broncodilatadores. Apenas se broncoespasmo e em câmara espaciadora.

Uso de acenocumarol-> trocar por HBPM, dose anticoagulante.

Cr terios de alta

Redu o de todos os par metros anal ticos. N o necessita normalizar, apenas confirmar que j  ultrapassou o pico.

Melhoria ou estabiliza o radiol gica

Se pneumonia grave: 3 dias afebril

SatO2 basal >93% em idosos e >96% em jovens.

Em caso de possibilidade de "home care", se constatado que j  ultrapassou o per odo de pico, poderia ir a casa com ou sem oxigenoterapia.

HBPM al alta:

Em caso de tratamento domiciliar:

Se aus ncia de fatores de risco: 1 semana

Se FR: 2 semanas

Em caso de alta depois de internaa o:

Se D.D mero >3000.: HBPM 1 semana e se Si FR protromb tico: 2 sem.

Se TEP associado a COVID19 em contexto de inflama o, alta com HBPM dose anticoagulante e avaliar possibilidade de AngioTC depois de 1 m s para decidir dura o de tratamento

Isolamento domiciliar 14 dias a partir da resolu o dos sintomas

Seguimento:

Idealmente consulta telef nica depois de 24hs da alta (tanto pacientes com indica o de tratamento domiciliar como aqueles dados de alta depois de internaa o). Posteriormente consulta telef nica cada 48-72hs para diagnosticar de maneira precoce sinais de complica es.

Consulta presencial depois de 1 m s da alta com avalia o por imagem e an lise de sangue (importante PCR e D. D mero, que aumenta posteriormente).

** O seguimento pode ser realizado por estudantes de Medicina (supervisionados), enfermeiras ou agentes de sa de treinados.

Anexos:

Tabla 1. Ajuste de dosis de fármacos para el tratamiento del COVID-19

	Hidroxicloroquina	Lopinavir / Ritonavir	Darunavir / Cobicistat	Azitromicina	Tocilizumab	Anakinra	Sarilumab	Interferón β 1b	Remdesivir
FGe>60ml/min	200-400 mg VO /12h durante 5 días	200 mg / 50 mg x2/12h VO duración máxima de 14 días	800 mg/150 mg cada 24h VO. No requiere ajuste posológico. Cobicistat Inhibe la secreción tubular de creatinina. Precaución para el ajuste de otros fármacos.	500-250 mg/24h VO o IV durante 4-5 días	Dosis Fija: Peso≥75 kg: dosis única 600 mg IV. Peso<75 kg: dosis única 400 mg IV. O Ajustar: Peso <30kg: 12 mg/kg/IV. Peso ≥30 kg: 8 mg/kg/IV	100-200 mg/12-24h 1-2 días en inyección	200 o 400 mg IV en una única infusión.	250 microgramos administrados por vía subcutánea cada 48 h durante 14 días. Comenzar con 62,5 microgramos e ir aumentando paulatinamente.	Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10
FGe 45-60 ml/min									
FGe 30-45 ml/min									
FGe 30-15 ml/min	200 mg VO/12h								
FGe <15 ml/min	200 mg/12h a días alternos			Precaución: FGe<10 ml/min se incrementan un 33% los niveles sistémicos	Sin datos sobre toxicidad o ajuste		Sin datos sobre toxicidad o ajuste	Se debe extremar la precaución y considerar una estrecha vigilancia de los pacientes a los que se administra interferón beta y presentan fallo renal grave.	Sin datos sobre toxicidad o ajuste
Hemodiálisis	200 mg VO después de cada sesión HD	Ambos se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por HD o DP	Sin datos sobre ajuste, precaución*.	Los días de diálisis administrar después de la sesión.	Sin datos sobre ajuste, precaución*	Se debe considerar administrar la dosis prescrita en días alternos	Sin datos sobre ajuste, precaución*	Sin datos sobre ajuste, precaución*	Sin datos sobre ajuste, precaución*
Diálisis Peritoneal	200 mg/3 días a la semana			500-250 mg/24h VO o IV					

* En ausencia de datos sobre aclaramiento dialítico, se recomienda administrar la dosis del fármaco al finalizar cada sesión de hemodiálisis.

ALM de Francisco, JL Pérez Canga, Ramón Agüero Coronavirus y Riñón. Últimas Novedades 12 de Abril de 2020. Rev. Nefrología al día.

Tabla 1: Evolución de la serología en la infección por SARS-CoV-2

Fase/Test	PCR	IgM	IgG
No SARS-CoV-2	-	-	-
Incubación/Asintomático	+/-	-	-
Periodo Ventana	+	-	-
Fase Temprana	+	+	-
Fase Activa	+	+	+
Fase final o tardía	+	-	+
Curación	-	-	+
Falso negativo en fase temprana	-	+	-
Falso negativo en fase activa o curación	-	+	+

ALM de Francisco, JL Pérez Canga, Ramón Agüero Coronavirus y Riñón. Últimas Novedades 12 de Abril de 2020. Rev. Nefrología al día.

Figura 4: Protocolo de Tromboprofilaxis. Hospital Universitario La Paz

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	Alto riesgo de trombosis	Sospecha clínica TEP	Paciente crítico UVI	Paciente al Alta
<p>Tratamiento PRECOZ. Empezar al decidir ingreso en Urgencias</p> <p>HBPM(sc) Dosis</p> <p>-Peso<80kg: Enoxaparina 40mg(sc)/día ó Bemiparina 3500UI/día</p> <p>-Peso>=80kg: Enoxaparina 60mg(sc)/día ó Bemiparina 5000UI/día</p> <p>-Peso>=100kg: Enoxaparina 40mg(sc)/12h</p> <p>Si l.Renal (Clcr<30ml/min): Enoxaparina 20mg/día ó Bemiparina 2500UI/día</p>	<p>Alto riesgo de trombosis (Valoración al ingreso y reevaluación periódica)</p> <p>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)</p> <p>HBPM(SC): a dosis intermedias (1 mg/Kg/día) Si Insuf Renal.FG<30: 0.25mg/kg/12h</p>	<p>Sospecha clínica TEP</p> <p>PACIENTE CON: -Mantenimiento ó desarrollo brusco de hipoxemia (pO2<=90%) y/o -taquicardia(fc>110lpm) y/o -hipotensión(TAS<100) y/o -Clínica de TVP</p> <p>-Iniciar ó subir HBPM (sc) (dosis terapéuticas) Enoxaparina 1.5 mg/Kg/día ó Bemiparina 115UI/Kg/día -Solicitar AngioTC (si posible-mapa de todo</p>	<p>Paciente crítico UVI (PRE-CRÍTICO EN PLANTA)</p> <p>PACIENTE CON: -Hipoxemia refractaria (prono; necesidad incrementpaFIO2...) -Inest hemodinámica -dD>=4 veces VN (2000ng/ml) y/ó -ISTH score>=4</p> <p>HBPM(sc) a dosis terapéuticas Enoxaparina 1.5mg/kg/día ó Bemiparina 115 UI/kg/día</p>	<p>Paciente al Alta Valorar e individualizar indicación según persistencia de ALTO RIESGO trombótico</p> <p>Enoxaparina 40mg (sc)/día ó Bemiparina 3500UI/día (7días)</p> <p>Medidas generales:</p> <p>-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</p>

ALM de Francisco, JL Pérez Canga, Ramón Agüero Coronavirus y Riñón. Últimas Novedades 12 de Abril de 2020.
Rev. Nefrología al día.

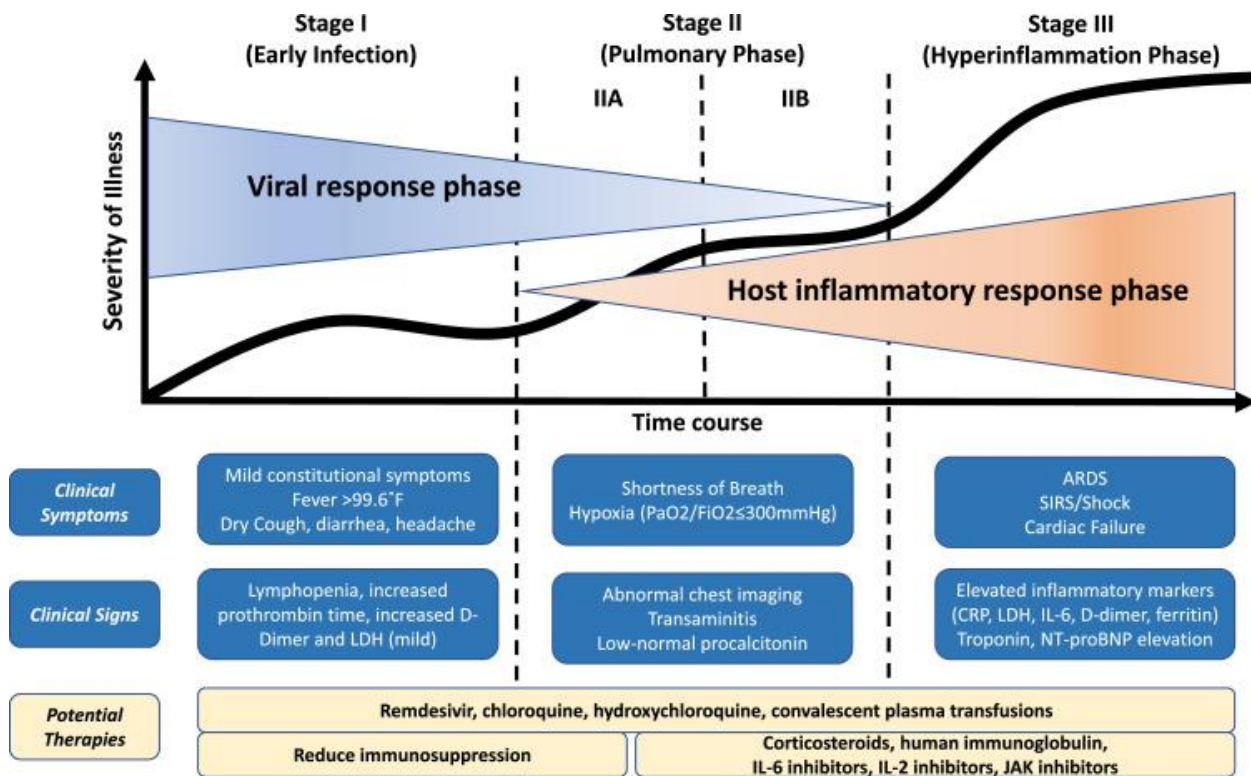
Equivalência dos diferentes corticosteroides

Fármaco	Potência antiinflamatória	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	++
Deflazacort	4	0,5	7,5	++
Triamcinolona	5	0	4	+++
Fludrocortisona	10	125	2	++++
Parametasona	10	0	2	++++
Betametasona	25	0	0,6	++++
Dexametasona	30	0	0,75	++++

Pela fisiopatologia do COVID19, até o momento o corticóide com o melhor perfil para o tratamento é a metilprednisolona.

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

Fases da doença:



Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405- 407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012