



PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRÉ-HOSPITALAR COVID-19

DOCUMENTO OFICIAL

Este protocolo de tratamento pré-hospitalar deve ser aplicado pelo médico no atendimento de pacientes com COVID-19 depois de avaliar os riscos e benefícios do tratamento.

Recife-PE
Maio de 2020

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	1
CRÉDITOS	2
INTRODUÇÃO	5
1. FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	6
2. DEFINIÇÃO DE CASO	8
2.1. CASO SUSPEITO	8
2.2. CASO CONFIRMADO	9
3. FASES DA COVID-19	9
3.1. INCUBAÇÃO	9
3.2. FASE 1: VIRAL	9
3.3. FASE 2: INFLAMATÓRIA	10
3.3.1. FASE INFLAMATÓRIA 2A (sem hipóxia)	10
3.3.2. FASE INFLAMATÓRIA 2B (com hipóxia)	12
3.4. FASE 3: HIPERINFLAMATÓRIA	13
4. TERAPIAS RECOMENDADAS POR FASE DA DOENÇA	15
4.1. FASE 1: VIRAL	15
4.1.1. ESQUEMA PROPOSTO	15
4.1.2. TRATAMENTOS ADICIONAIS	17
4.1.3. DEFINIÇÃO DE PACIENTES DE RISCO	17
4.2. FASE 2 – FASE INFLAMATÓRIA	18
4.2.1. ESQUEMA PROPOSTO	18
4.2.2. TRATAMENTOS ADICIONAIS	20
4.2.3. DEFINIÇÃO DE PACIENTES DE RISCO	21
4.3. FASE 3 – HIPERINFLAMAÇÃO – TRATAMENTO HOSPITALAR	21
5. ALTA DO PACIENTE AMBULATORIAL	22
5.1. RECOMENDAÇÃO	22
5.2. HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR NA ALTA DO TRATAMENTO	22
6. RECOMENDAÇÕES PARA SEGUIMENTO DE PACIENTES	22
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXO 1 – OUTROS MEDICAMENTOS	27
ANEXO 2 – ORIENTAÇÃO ISOLAMENTO DOMICILIAR	29
ANEXO 3 – TESTES ESPECÍFICOS	30
TABELA 1 – DEFINIÇÃO DE CASO	31
TABELA 2 – FASES DA COVID-19	32
TABELA 3 – RECOMENDAÇÃO	32
TABELA 4 – ALTA DO PACIENTE AMBULATORIAL	32
TABELA 5 – DEFINIÇÃO DAS FASES - FASE 1 VIRAL	33
TABELA 6 – DEFINIÇÃO DAS FASES - FASE 2A (sem hipóxia)	34
TABELA 7 – DEFINIÇÃO DAS FASES - FASE 2B (com hipóxia)	35
TABELA 8 – DEFINIÇÃO DAS FASES - FASE 3 Hiperinflamatória	36
TABELA 9 – TRATAMENTO FASE 1	37
TABELA 10 – TRATAMENTO FASE 2A	38
TABELA 11 – TRATAMENTO FASE 2B	39

PROTOCOLO BRASILEIRO DE TERAPIA PRÉ-HOSPITALAR COVID 19

Versão 1.0, 24 de maio de 2020

Este protocolo nasceu da angústia dos Médicos que se viram frente a frente com um inimigo desconhecido mas que, a exemplo de Dom Quixote, ergueram a lança e foram para cima do Dragão Covidiano ao grito de “vamos à luta para a implementação de um Tratamento Pré-Hospitalar!”.

Este protocolo é o anexo principal do Manifesto pela Vida, assinado por milhares de médicos de várias especialidades de todas as regiões do país, que apoiam a atenção ao tratamento pré-hospitalar como uma forma de atacar a doença nas suas fases iniciais evitando a progressão para as formas graves que demandam leitos em hospitais e em unidades de terapia intensiva, levando ao colapso dos sistemas de saúde públicos e privados. A esses colegas guerreiros que juntaram suas forças para derrotar a pandemia em curso, na linha de frente ou em atendimento voluntário, O NOSSO MUITO OBRIGADO!

Agradecemos também a luta dos profissionais de saúde e de todas as pessoas que estão trabalhando de forma altruísta para manter os serviços essenciais do nosso país.

Sem vocês, este esforço do Tratamento Pré-hospitalar da Covid-19 não se traduziria na confecção do instrumento que ora temos em mãos.

PROTOCOLO BRASILEIRO DE TERAPIA PRÉ-HOSPITALAR COVID-19

Versão 1.0, 24 de maio de 2020

A autoria deste projeto é multidisciplinar de médicos brasileiros de diferentes especialidades que atuam em vários níveis no combate ao COVID-19. Novas versões podem ser publicadas à medida que novos conhecimentos sobre a COVID-19 vão surgindo.

COORDENADORES		
Antônio Jordão de Oliveira Neto Oftalmologia - Saúde Pública	CRM: 8604	PE
Cristiana Altino de Almeida Medicina Nuclear - PET/CT	CRM: 2318	PE

PESQUISADORES		
Ana Catarina Delgado de Souza Oftalmologia	CRM: 12109	PE
Ana Cristina Vilela de Almeida Cardiologia Pediátrica -PE	CRM: 9476	PE
Cristiana Altino de Almeida Medicina Nuclear	CRM: 2318	PE
José Aderval Aragão Cirurgia Vasculard	CRM: 1320	SE
Maria do Carmo Barbosa da Mota Epidemiologia	CRM: 5392	PE
Maria Elba Bandeira de Farias Endocrinologia	CRM: 9670	PE
Maria Elisabete Amaral de Moraes Medicina Interna-Farmacologia Clínica	CRM: 2145	CE

CONSULTORES		
Blancard Torres Pneumologia	CRM: 5096	PE
Francisco J. Trindade Barreto Medicina Interna/Imunologia	CRM: 1875	PE
Laécio Leitão Batista Radiologia	CRM: 12582	PE
Marina Bucar Barjud Medicina Interna	Número colegiado 285014651 - Espanha	
Sabas Carlos Vieira Oncologia	CRM: 1921	PI
Paolo Marinho de Andrade Zanotto Biologia /Virologia		SP

COLABORADORES		
Alexandre Paredes Selva Cardiologia/Medicina Intensiva	CRM: 9628	PE
Álvaro Dantas Oftalmologia Clínica/Cirúrgica	CRM: 9463	PE
Anderson da Silva Costa Anestesiologia	CRM: 13991	CE
Cláudia Ângela Vilela de Almeida Neurofisiologia/Medicina Intensiva	CRM: 8645	PE
Fernanda Pereira Berenguer Oftalmologia Clínica	CRM: 12906	PE
Fernando Gantois Filho Oftalmologia Clínica/Cirúrgica	CRM: 9152	PE
Gustavo Carvalho Cirurgia Geral	CRM: 9647	PE
José Veríssimo dos Santos Neto Cirurgia Cardiovascular/ Medicina Legal	CRM: 15772	PE
Marlus Vinícios Magalhães Buril Cardiologia / Medicina Intensiva	CRM: 8645	PE
Sandra Cristina Paredes Selva Oftalmologia Clínica/Cirúrgica	CRM: 9727	PE
Sandro Jose Lopes Cavalcanti Oftalmologia Clínica/Cirúrgica	CRM: 10002	PE
Sílvio Wanderley de Melo Cirurgia Geral/Saúde Coletiva	CRM: 8663 CRM: 21660	PE SP
Tilma Belfort de Moraes Pediatria / Infectologia	CRM: 5933	PE
Valéria Cesar da Costa Brito Mastologia/ Oncologia Clínica e Cirúrgica	CRM: 9086	PE
Wilse Regina de Oliveira Segamarchi Infectologia	CRM 80021	SP

APOIADORES		
Adriana Falcão Oftalmologia Clínica/ Cirúrgica	CRM: 18011	PE
Edmilson Altomani Medicina interna	CRM: 80138	SP
Ivy Marcella Vieira Favaretto Cirurgia Geral	CRM: 140319	SP
Jailson Teixeira da Silva Medicina Intensiva	CRM: 5775	CE
Marize Cristina Carneiro Rodrigues de Barros Ginecologia/Mastologia	CRM: 1705	AL
Miriã Antonia Garcia de Sales Medicina Interna	CRM: 130646	SP

Normangela Chaves Infectologia	CRM: 2630	PE
Ranulfo Cardoso Junior Epidemiologia	CRM: 7993	PB
Romero de Melo e Silva Ginecologia	CRM: 8813	PE
Ruth Carvalho Fonseca e Albuquerque Pneumologia/ Epidemiologia	CRM: 9364	PE
Silvia Rejany Campos de Souza Cavalcanti Nutrologia	CRM: 11117	PE
Vera Lúcia Lopes Vieira Pediatria/Emergência	CRM: 4371	PE

Todos os médicos, de diversas especialidades, envolvidos na elaboração do protocolo, estão na linha de frente ou realizando orientação à distância de forma voluntária para o tratamento de pacientes COVID-19.

INTRODUÇÃO

O Brasil registrou ontem, dia 23 de maio de 2020, 347.398 casos da COVID-19 com 22.013 óbitos, 16.508 registros de casos novos e uma letalidade de 6,3% de acordo com os dados oficiais do Ministério da Saúde divulgados às 20h45min. Temos também 142.587 casos recuperados e 182.798 em acompanhamento.

Diariamente somam-se novos casos em números expressivos em termos absolutos embora provavelmente subnotificados em função da falta de testes para diagnóstico da COVID-19.

O Brasil é um país continental com características heterogêneas em função da diversidade de sua população, da diferente densidade demográfica em suas regiões, do nível de condições habitacionais e de saneamento básico, de acesso à água e condições de higiene. Entretanto, notamos diferenças inexplicáveis em número de óbitos com baixa letalidade em cidades e estados onde, em associação às medidas de prevenção como o isolamento social e o uso de máscara, condutas terapêuticas na fase inicial da doença foram executadas.

Este documento, vinculado ao Manifesto Médico, tem como objetivo fornecer uma orientação terapêutica aos médicos envolvidos no tratamento e no gerenciamento de unidades de saúde para que haja disponibilização dos medicamentos aqui referidos e sua utilização, de acordo com a indicação e julgamento médico nos estágios pré-hospitalares da COVID-19.

As indicações de tratamento são direcionadas tanto para casos confirmados quanto para casos suspeitos com quadro clínico altamente sugestivo, devido à existência de cerca de 30 a 40% de falsos negativos no teste de *swab* orofaríngeo e nasofaríngeo RT-PCR SARS-COV-2, à demora variável para a entrega dos resultados e pela escassez dos exames em diferentes regiões do país.

Nesses casos mesmo na presença de um teste de *swab* RT-PCR SARS-COV-2 negativo o tratamento deve ser iniciado.

Na vigência de uma epidemia/pandemia o quadro clínico, laboratorial e radiológico é mais sensível que o teste *swab* RT-PCR SARS-COV-2.

Estas recomendações estão atualizadas para o conhecimento da doença nessa data e poderão mudar à medida que mais informações sobre a fisiopatologia da COVID-19 e seu tratamento forem surgindo.

1. FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A COVID-19 é uma doença sistêmica de caráter **infecioso-imunológico-inflamatório-hematológico**, de alta letalidade para grupos de risco, não raramente letal para pessoas sem fatores de risco e com frequente evolução rápida para o estado de gravidade, impondo a necessidade de rápidas mudanças de paradigmas o que obrigou diversos países a repensarem suas estratégias de enfrentamento, passando o foco principal para a atenção primária, até então bastante negligenciada e subvalorizada no início da pandemia.

Diante dos novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença e a observação de resultados em clínicas e hospitais de países afetados pela COVID-19 o mundo começou a reconhecer a necessidade do tratamento precoce para evitar as formas moderadas e graves da fase inflamatória. Estas formas levam ao colapso dos sistemas de saúde públicos e privados pela ocorrência em fase de pandemia do acometimento simultâneo de inúmeras pessoas.

Atualmente, devido à pandemia pelo Coronavírus, um patógeno de alta virulência e letalidade e a urgência de informações, não existem ainda estudos publicados, em pacientes com COVID-19, do tipo duplo cego randomizado (evidência científica nível A), que possam ser utilizados como referência para suportar ou contraindicar o uso *off label* de medicamentos com conhecida atividade antiviral e imunomoduladora, de baixo custo, efeitos adversos amplamente conhecidos e de vasta utilização em nosso meio.

Diversos ensaios clínicos estão em andamento inclusive no Brasil, com provável publicação após final da pandemia, o que deverá suportar decisões terapêuticas posteriores à mesma. Portanto, diante da ausência de tratamento específico, o tratamento baseado em estudos promissores e na observação de resultados terapêuticos (evidência científica nível B2C) tem sido utilizado e obtido sucesso significativo com redução de progressão da doença para estágios mais graves e diminuição de letalidade em diversos países e em alguns municípios do Brasil.

A doença se inicia por uma fase viral quando há replicação crescente do vírus e sua interação com as células do hospedeiro, especialmente através dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2).

Os sistemas do organismo ricos em receptores ECA 2 são o alvo preferencial do vírus que ataca principalmente as células pulmonares, as do sistema nervoso central, as do trato gastrintestinal, especialmente duodeno e intestino delgado, células hepáticas (colangiócitos predominantemente mas também hepatócitos) e endotélio vascular.

Nas etapas seguintes a doença se caracteriza pela resposta imunológica do hospedeiro com reações inflamatórias variadas e pela fase de hiperinflamação, considerada grave e de difícil resposta terapêutica, onde há uma tempestade de citocinas, tipo Linfocitose Hemofagocítica Secundária (LHS), insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, complicações cardiovasculares e renais, sepse, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos.

É conhecido há longo tempo o papel imunopatológico das citocinas nas infecções virais. Altos níveis de citocinas estão relacionados à progressão da doença para quadros mais graves associados à tempestade de citocinas e coagulação intravascular disseminada. Em pacientes com COVID-19 tem sido detectada alta expressão de interleucina 1beta (IL1 β), de interferon gama, de proteína induzida 10 e de proteína 1 quimioatrativas de monócitos (MCP - 1) que podem ativar a resposta das células T *helper* já nas fases iniciais da doença. Os canais de íons pró-inflamatórios ativam os inflamassomos que, por sua vez, ativam as citocinas pró-inflamatórias IL1 β e IL18 e com a progressão, a interleucina 6 (IL6), fator de necrose tumoral e outras citocinas inflamatórias e quimiocinas.

Estudos mostram que a Hidroxicloroquina inibe canais de cálcio e potássio que levam à redução na ativação de inflamassomos. Os níveis de interleucina 2R e 6 têm sido correlacionados com a severidade da doença. Esse conhecimento tem direcionado as decisões terapêuticas, com a utilização de imunomoduladores, corticosteroides e outras substâncias como anti-interleucina 6 e anticoagulantes nos pacientes nas fases mais graves da COVID-19.

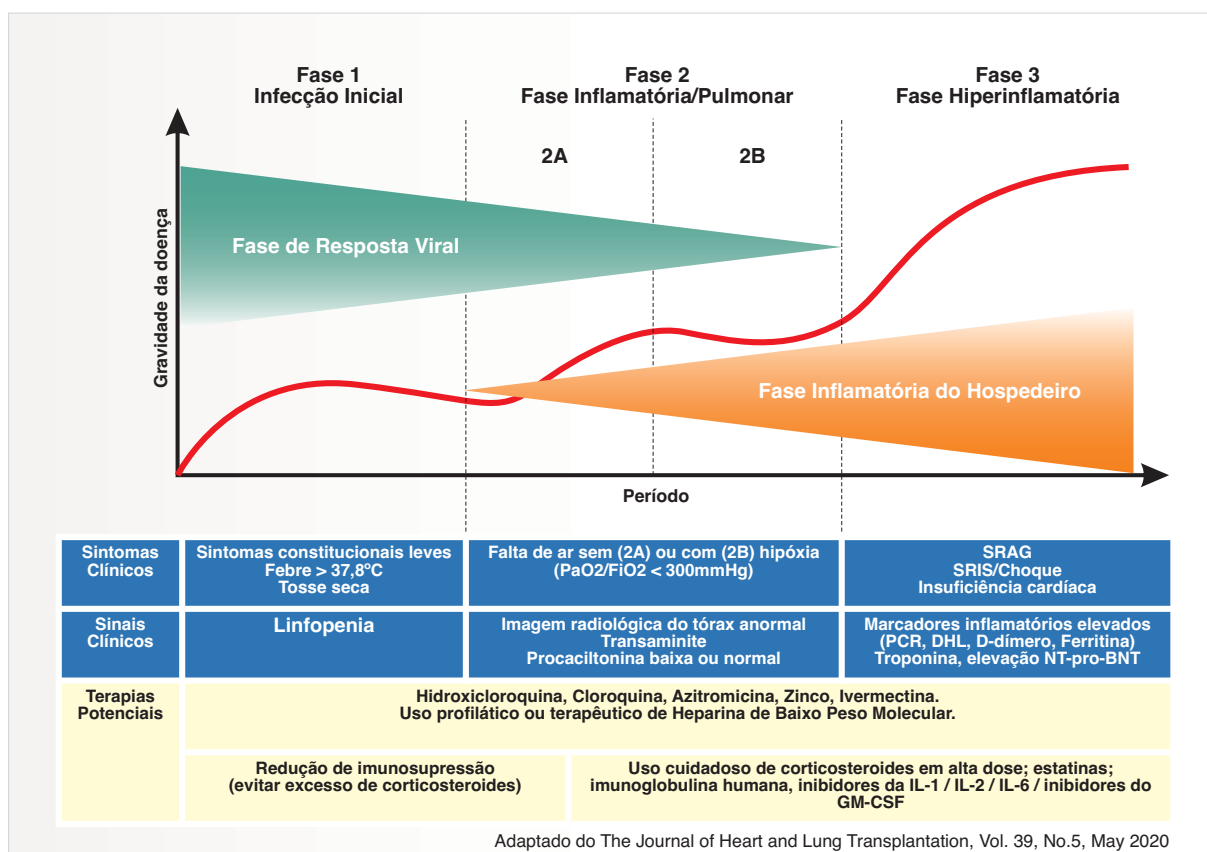


Figura 1: Classificação dos estados de doença COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra três fases da progressão da doença COVID-19, com sinais, sintomas e possíveis terapias específicas de cada fase. SRAG, síndrome do desconforto respiratório agudo; PCR, proteína C reativa; DHL, desidrogenase láctica; NT-proBNP, peptídeo natriurético do tipo pro B do terminal N; SRIS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

2. DEFINIÇÃO DE CASO

2.1. CASO SUSPEITO

- Paciente com sintomas compatíveis com COVID-19 na ausência de outra etiologia que possa explicar completamente a situação clínica, mesmo na ausência de contato com caso conhecido.
- Antecedente de contato com paciente com COVID-19 em período menor que 14 dias.

Sintomas inespecíficos:

- Temperatura maior ou igual a 37,8°C
- Tosse seca
- Anorexia
- Astenia
- Odinofagia
- Dor de cabeça persistente
- Diarreia
- Calafrios
- Mialgia - artralgia
- Pouca ou nenhuma secreção de vias aéreas superiores
- *Rash* cutâneo ou manifestações cutâneas inespecíficas
- Conjuntivite
- Outros sintomas gastrintestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal.
- Hipotermia

Sintomas característicos com alta probabilidade diagnóstica:

- Anosmia
- Ageusia
- Dificuldade respiratória
- Sensação de *bolus* na garganta
- Peso ou opressão na região esternal
- Lesões vasculares nas extremidades.

A combinação dos sintomas inespecíficos com um dos sintomas de alta probabilidade praticamente faz o diagnóstico clínico.

A presença de sintomas inespecíficos com ou sem um dos sintomas de alta probabilidade em pessoa que teve contato com paciente positivo para COVID-19 ou que resida na mesma casa de paciente positivo para COVID-19 faz o diagnóstico clínico.

2.2. CASO CONFIRMADO:

Paciente com *swab* nasofaríngeo e/ou orofaríngeo positivo para pesquisa de SARS-COV-2 por RT-PCR, independentemente de sinais e sintomas clínicos.

Paciente com alta suspeita clínica e imagem radiológica característica é considerado confirmado mesmo com *swab* nasofaríngeo e/ou orofaríngeo negativo.

Nesses casos de alta suspeita, o tratamento deve ser iniciado independente da confirmação do resultado do *swab* RT-PCR SARS-COV-2 pela frequência de falsos negativos, pela positividade em dias diferentes da coleta, pela demora na entrega dos resultados e pela escassez dos testes em várias regiões do país.

3. FASES DA COVID-19

3.1. INCUBAÇÃO

O período de incubação para COVID-19 é de 4 a 14 dias em seguida à exposição.

3.2. FASE 1: VIRAL - duração média de até 5 dias

Replicação viral crescente ao longo dos dias. Resposta inflamatória inicial.

O paciente pode se apresentar nas seguintes formas:

A) Assintomático

Nesse período o indivíduo, sem restrições na vida normal, é responsável pela maior disseminação da doença.

B) Sintomático

- Temperatura maior ou igual a 37,8°C
- Cefaleia resistente a drogas analgésicas comuns
- Astenia
- Anosmia
- Ageusia

Exames laboratoriais:

Hemograma, VSH, glicemia em jejum, eletrólitos (Na/K/Ca/Mg), gamaglutamiltransferase (GGT), transaminases, ureia, creatinina, proteína C reativa (PCR), D-dímero, desidrogenase láctica (DHL), relação neutrófilos/linfócitos (valor normal 0,78-3,53).

Exames adicionais a critério clínico: creatinofosfoquinase (CPK), tempo de protrombina e atividade enzimática (TPAE) com razão normalizada internacional (INR), ferritina, 25-OH vitamina D.

Exames específicos: RT-PCR SARS-COV-2; sorologia ELISA ou Quimioluminescência IgM e IgG para SARS-COV-2; teste molecular rápido para Coronavírus; alguns testes sorológicos associam a dosagem de IgA.

Alterações laboratoriais frequentes:

- Hemograma: pode apresentar leucopenia, leucocitose e linfopenia leve.
- Linfopenia é o achado mais comum em mais de 80% dos casos descritos.
- Os outros exames laboratoriais em geral são normais.
- Pode haver aumento de enzimas hepáticas, sendo o aumento da gamaglutamil-transferase (GGT) anterior ao aumentos das transaminases.
- O D-dímero se aumentado nessa fase indica início da fase 2A.
- Relação neutrófilos/linfócitos (valor normal 0,78-3,53) é um marcador de inflamação subclínica; quando elevada está relacionada a mau prognóstico.

Radiografia de tórax, menos sensível que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax.

- Os achados não são específicos e o exame pode ser normal na fase inicial da doença, em até 70%.

Tomografia computadorizada de tórax, sem contraste, parâmetros de alta resolução e janela para parênquima.

- Normal ou opacidades em vidro fosco com distribuição subpleural, periférica, de localização variável, difusa ou com discreta predominância nas bases pulmonares.
- Adenomegalia hilar ou mediastinal muito rara.
- Derrame pleural pouco frequente; se presente é pequeno ou moderado.

3.3. FASE 2: INFLAMATÓRIA

3.3.1. Fase Inflamatória 2A (sem hipóxia): se inicia a partir do 5º dia.

Diminuição da replicação viral e intensificação da resposta inflamatória.

- Tosse seca (sem dispneia)
- Temperatura maior que 37,8°C
- Mialgia
- Artralgia
- Calafrios
- Hipotermia

Exames laboratoriais:

Hemograma, VSH, glicemia em jejum, eletrólitos (Na/K/Ca/Mg), gamaglutamiltransferase (GGT), transaminases, ureia, creatinina, proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), tempo de protrombina e atividade enzimática (TPAE) com razão normalizada internacional (INR), D-dímero, relação neutrófilos/linfócito (valor normal 0,78-3,53).

Exames adicionais (a critério médico): 25-OH vitamina D, creatinofosfoquinase (CPK), troponina, ferritina, procalcitonina, interleucina 6.

Exames específicos: RT-PCR SARS-COV-2; sorologia ELISA ou Quimioluminescência IgM e IgG para SARS-COV-2; teste molecular rápido para Coronavírus; alguns testes sorológicos associam a dosagem de IgA.

Alterações laboratoriais frequentes:

- Aumento progressivo de D-dímero e marcadores de inflamação
- Aumento de transaminases (transaminite)
- Aumento moderado de troponina, interleucina 6 e PCR
- Plaquetopenia discreta. Se importante é considerada sinal de mau prognóstico.
- Relação neutrófilos/linfócitos (valor normal 0,78 a 3,53) é um marcador de inflamação subclínica; quando elevada está relacionada a mau prognóstico.

Radiografia de tórax, menos sensível que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax:

- O acometimento pulmonar é subestimado pela baixa sensibilidade. Os achados nessa fase incluem opacidades de espaço aéreo (alveolares) ou infiltrado alvéolo-intersticial, multilobares e bilaterais.

Tomografia computadorizada de tórax, sem contraste, parâmetros de alta resolução e janela para parênquima.

- Opacidades em vidro fosco (VF) bilaterais, periféricas, com distribuição multilobar, acometendo qualquer segmento pulmonar,
- Opacidades em vidro fosco (VF) associadas a consolidação, ainda periféricas, espessamento de septo inter e intralobular, caracterizando o aspecto de pavimentação em mosaico irregular (PMI).
- Pavimentação em mosaico irregular (*crazy paving*) se caracteriza por opacidades em vidro fosco superpostas por espessamento septal inter e intralobular.

3.3.2. Fase Inflamatória 2B (com hipóxia): a partir do 7º dia.

Finalização da replicação viral com inflamação pulmonar e hipóxia.

- Limitação física para as atividades normais
- Aumento da frequência respiratória acima de 24ipm (incursões por minuto)
- Dispneia leve
- Arritmia cardíaca, taquicardia ou crises hipertensivas súbitas
- Hipóxia (queda da saturação medida no oxímetro digital):
 - Menor que 96% para jovens
 - Menor que 93% para idosos

Exames Laboratoriais:

Hemograma, VSH, glicemia em jejum, eletrólitos (Na/K/Ca/Mg), gamaglutamiltransferase (GGT), transaminases, ureia, creatinina, proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), D-dímero, creatinofosfoquinase (CPK), tempo de protrombina e atividade enzimática (TPAE) com razão normalizada internacional (INR), Relação neutrófilos/linfócitos.

Exames adicionais (a critério médico): interleucina 6, procalcitonina , 25-OH vitamina D, eletrocardiograma (ECG) e oximetria digital.

Exames específicos: RT-PCR SARS-COV-2; sorologia ELISA ou Quimioluminescência IgM e IgG para SARS-COV-2; teste molecular rápido para Coronavírus; alguns testes sorológicos associam a dosagem de IgA.

Alterações laboratoriais frequentes:

- Aumento progressivo de D-dímero e marcadores de inflamação.
- Aumento de transaminases (transaminite).
- Aumento moderado de troponina, interLeucina 6, PCR.
- Plaquetopenia. Se importante é considerada sinal de mau prognóstico.
- Relação neutrófilos/linfócitos (valor normal 0,78 a 3,53) é um marcador de inflamação subclínica; quando elevada está relacionada a mau prognóstico

Radiografia de tórax, menos sensível que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax:

Opacidades alveolares multilobares e bilaterais melhor individualizadas.

Tomografia computadorizada de Tórax, sem contraste, parâmetros de alta resolução e janela para parênquima.

Opacidades em vidro fosco (VF) bilaterais, periféricas, com distribuição multilobar, acomete todos os segmentos pulmonares associadas à consolidação, ainda periféricas. Nesta fase, o espaço aéreo pode ser inundado e atingir porções mais centrais dos pulmões.

Espessamento do septo inter e intralobular, caracterizando o aspecto de pavimentação em mosaico irregular (PMI).

Podem seguir lesões do tipo “sinal de halo” o que representa uma consolidação circundada por uma “nuvem” de vidro fosco.

Opacidades em vidro fosco (VF) associadas à consolidação, ainda periféricas; espessamento dos septos inter e intralobular, caracterizando o aspecto de pavimentação em mosaico irregular (PMI).

As opacidades em vidro fosco que acometem os pulmões, podem ser referidas em percentuais ou escores que estão relacionados à severidade da doença (resposta inflamatória/imunológica a microtrombos pulmonares).

3.4. FASE 3: HIPERINFLAMATÓRIA a partir do 10º dia, obrigatoriamente hospitalar

Intensificação da resposta inflamatória e cascata da coagulação

- Síndrome Respiratória Aguda Grave
- Insuficiência Cardíaca e Renal
- Linfocitose hemofagocítica secundária (LHS)
- Hepatomegalia e esplenomegalia
- Aumento de linfonodos
- *Rash* cutâneo (fazer diagnóstico diferencial com arbovirose)
- Sepses
- Sangramento anormal
- Febre acima de 38,5°C
- Complicações cardíacas (miocardite, Infarto agudo do miocárdio)
- Choque
- Microtrombose sistêmica
- Alterações hematológicas tipo Tromboembolismo Pulmonar e Síndrome de Coagulação Intravascular Disseminada

Exames Laboratoriais:

Hemograma, VSH, creatinina, creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL), D-dímero, eletrólitos (Na/K/Ca/Mg), ferritina, fibrinogênio, gamaglutamiltransferase (GGT), glicemia em jejum, proteína C reativa (PCR), tempo de protrombina e atividade enzimática (TPAE) com razão normalizada internacional (INR), transaminases, troponina e ureia.

Exames adicionais (a critério médico): hemoculturas, gasometria arterial, oximetria, procalcitonina, TTPa, BNP e outros, de acordo com a necessidade clínica.

Exames específicos: RT-PCR SARS-COV-2; sorologia ELISA ou Quimioluminescência IgM e IgG para SARS-COV-2; teste molecular rápido para Coronavírus; alguns testes sorológicos associam a dosagem de IgA.

Alterações laboratoriais frequentes:

- Aumento dos marcadores inflamatórios
- Citopenias progressivas
- Aumento de Troponina
- Aumento da Creatinofosfoquinases (CPK)
- Aumento da Procalcitonina
- Alterações de função hepáticas e renal

Radiografia de tórax, menos sensível que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax:

- As características mais comuns incluem um padrão alvéolo-intersticial e consolidações lobares ou multilobares bilaterais, sem derrame pleural até fases mais avançadas da doença.

Tomografia computadorizada de tórax, sem contraste, parâmetros de alta resolução e janela para parênquima.

Pico do envolvimento parenquimatoso.

Opacidades em vidro fosco (VF) e consolidativas bilaterais ainda predominantes na periferia, embora gradativamente ocupando todos os segmentos naqueles pacientes em piora clínica. O grau de insuficiência renal e congestão pulmonar do paciente se correlaciona ao grau de acometimento intersticial associado, podendo haver derrame pleural e bandas parenquimatosas residuais.

Pode aparecer o “sinal do halo invertido”, cuja característica é o vidro fosco no centro, delimitado total ou parcialmente, por um anel de consolidação. Infere pneumonia em organização, como um mecanismo de injúria pulmonar.

Ainda nessa fase, não se observa adenomegalia hilar ou mediastinal.

A partir do 14º dia (fase de absorção) o padrão de pavimentação em mosaico irregular (PMI) tende a desaparecer mas permanecem as opacidades do tipo vidro fosco e o espessamento brônquico que podem paulatinamente desaparecer ou evoluir para fibrose. O seguimento clínico dos pacientes sobreviventes a esta fase e com queixas pulmonares residuais nos dirão o grau de seqüela de parênquima pulmonar nessa doença.

4. TERAPIAS RECOMENDADAS POR FASES DA DOENÇA

4.1. FASE 1: VIRAL - duração média de até 5 dias

Exame clínico compatível com quadro viral e exames laboratoriais e radiológicos sem alterações significativas.

Recomendação:

- Isolamento domiciliar por 14 dias após o início da doença.
- Este isolamento obrigatório de 14 dias pode ser prorrogado por no mínimo 72h após o desaparecimento dos sintomas clínicos.
- Dois resultados de RT-PCR SARS-COV-2 negativos, com intervalo de 01 semana entre as coletas, significa alta clínica.

4.1.1. ESQUEMA PROPOSTO

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA + ZINCO + IVERMECTINA

IMPORTANTE: Assinar termo de consentimento livre esclarecido, registrar e guardar em prontuário. Assim como registrar em prontuário a recusa ao tratamento.

HIDROXICLOROQUINA:

Primeiro dia – 800 mg como dose única à noite, ou 400 mg via oral de 12/ 12 horas.

Do segundo ao sétimo dia – 400 mg via oral à noite.

Tempo de uso – pode variar de 5 a 10 dias.

Recomendamos ECG prévio.

Considerar a possibilidade de menor dosagem em caso de maior risco para arritmias.

Primeiro dias – 200mg via oral de 12/12 horas

Do segundo ao décimo dia – 200mg via oral ao dia

Considerar a mudança da dose em pacientes portadores de doenças crônicas hepáticas ou renais.

- Na insuficiência renal não há necessidade de ajuste de dose se a taxa de filtração glomerular (TFG) estiver acima de 30 mg/dL. Se a TFG estiver entre 15 e 30 mg/dL reduzir a dose. Se abaixo de 15mg/dL usar a dose em dias alternados.
- Contraindicado em maculopatias e retinose pigmentar.
- Não coadministrar com: Amiodarona, Flecainida, Cimetidina.
- Interação moderada com Digoxina (monitorizar), Ivabradina e Propafenona, Pradaxa (reduzir dose a 110mg), Edoxaban (reduzir dose a 30mg).
- Interação leve com Verapamil (diminuir dose) e Ranolazina.

Para gestantes há contraindicação relativa: avaliar riscos e benefícios.

Considerar internação das grávidas de acordo com gravidade e evolução do caso.

Dose para crianças: 6,5 mg/Kg/dia de Hidroxicloroquina. Dar sempre prioridade ao uso de Hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da Cloroquina.

CLOROQUINA:

Na indisponibilidade da Hidroxicloroquina utilizar a Cloroquina.

Primeiro dia – 150 mg 3 comprimidos via oral de 12/ 12 horas

Do segundo ao sétimo dia – 150 mg 3 comprimidos via oral ao dia.

Tempo de uso – pode variar de 5 a 10 dias

Contraindicações semelhantes às da Hidroxicloroquina.

- Evitar em portadores de doenças cardíacas, que propiciem evento arritmico (bloqueios bifasciculares, FEVE menor que 30%, doença de Wolf-Parkinson-White, etc).
- Usar com precaução hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
- Evitar em associação com: Cimetidina, Clorpromazina, Clindamicina, Digoxina, Estreptomicina, Gentamicina, Heparina, Indometacina, Isoniazida.

AZITROMICINA:

Azitromicina – 1 cp de 500mg cada 24 horas durante 3 a 5 dias, usado pela manhã ou em horário não coincidente com a Hidroxicloroquina.

- Evitar uso com Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 10 mg/dL
- Não administrar com Amiodarona e Sotalol.
- Considerar a possibilidade de um aumento nos níveis de digoxina.

ZINCO: Sulfato de zinco.

100 mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias seguido de manutenção de 50mg de Zinco por 30 dias.

IVERMECTINA:

Ivermectina 6mg – durante 1 a 3 dias na seguinte dosagem (6 mg/30 kg de peso):

2 cps até 60kg

3 cps acima 60 a 90kg

4 cps acima de 90kg

Não usar em crianças abaixo de 2 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso.

4.1.2. TRATAMENTOS ADICIONAIS:

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR: ENOXAPARINA (PROFILAXIA).

- Enoxaparina 40mg – 1 injeção subcutânea ao dia durante 10 dias
- Indicado para pacientes com maior risco de trombozes (microtrombos na fase inflamatória), pacientes com trombofilia, anemia falciforme e outros casos.

VITAMINA D3 (Colecalciferol):

- 7.000 a 14.000 UI via oral por semana.
- Em caso de deficiência (25 OHD < 20mg/dL) repor 7.000 UI por dia ou 50.000 UI por semana caso não haja contraindicações

IMPORTANTE: RECOMENDAMOS ECG PRÉVIO ESPECIALMENTE NO USO DA COMBINAÇÃO HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA EM PACIENTES DE RISCO.

4.1.3. DEFINIÇÃO DE PACIENTES DE RISCO:

- Pacientes acima de 60 anos.
- Pacientes com relato de cardiopatia e uso de medicações que podem prolongar o intervalo QT (consulte crediblemeds.org).
- Pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 bpm.
- Outras situações: anorexia ou inanição, feocromocitoma, pós parada cardiorrespiratória recente, pós hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral ou traumatismo crânio encefálico (primeira semana)

Esse perfil de paciente de risco deve realizar ECG e, caso sejam encontradas alterações que possam predispor arritmias, deve ser solicitada avaliação de médico cardiologista de forma presencial ou por telemedicina. Após avaliação adequada, considerar terapia com paciente hospitalizado. Na impossibilidade de acesso ao cardiologista ou telemedicina, calcular o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca:

- Intervalo QTc < 450ms – pode-se indicar Hidroxicloroquina/Cloroquina e Azitromicina.
- Intervalo QTc entre 450 a 500ms – fazer somente Hidroxicloroquina.
- Intervalo QTc > 500ms – encaminhar para internação. e não prescrever Hidroxicloroquina/Cloroquina e Azitromicina.

Cuidados Adicionais:

- Em pacientes com fatores de risco para alargamento do intervalo QT, os níveis adequados de cálcio, potássio e magnésio, são fundamentais na estabilidade da repolarização ventricular. Preferencialmente, nestes casos manter K⁺ >4mEq/L; Mg⁺⁺ >2,0 mEq/L.

- Evitar hipocalcemia. Mesmo em paciente com nível de magnésio e potássio normais, manter reposição empírica de magnésio e potássio por via oral (Sais de Magnésio ou Magnésio quelato; e alimentos ricos em potássio), exceto em pacientes com insuficiência renal (TFG menor que 30 mL/min).

4.2. FASE 2 – FASE INFLAMATÓRIA

FASE 2A e eventualmente início da fase 2B quando não é possível o internamento hospitalar imediato.

Recomendação:

- Isolamento domiciliar por 14 dias após o início da doença.
- Este isolamento obrigatório de 14 dias pode ser prorrogado por no mínimo 72h após o desaparecimento dos sintomas clínicos.
- Dois resultados de RT-PCR SARS-COV-2 negativos, com intervalo de 01 semana entre as coletas, significa alta clínica.

4.2.1. ESQUEMA PROPOSTO:

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA + ZINCO + IVERMECTINA

IMPORTANTE: Assinar termo de consentimento livre esclarecido, registrar e guardar em prontuário. Assim como registrar em prontuário a recusa ao tratamento.

HIDROXICLOROQUINA

Primeiro dia – 800 mg como dose única à noite, ou 400 mg via oral de 12/ 12 horas.

Do segundo ao sétimo dia – 400 mg via oral à noite.

Tempo de uso – pode variar de 5 a 10 dias.

Recomendamos ECG prévio.

Considerar a possibilidade de menor dosagem em caso de maior risco para arritmias.

Primeiro dias – 200mg via oral de 12/12 horas

Do segundo ao décimo dia – 200mg via oral ao dia

Considerar a mudança da dose em pacientes portadores de doenças crônicas hepáticas ou renais.

- Na insuficiência renal não há necessidade de ajuste de dose se a taxa de filtração glomerular (TFG) estiver acima de 30 mg/dL. Se a TFG estiver entre 15 e 30 mg/dL reduzir a dose. Se abaixo de 15mg/dL usar a dose em dias alternados.
- Contraindicado em maculopatias e retinose pigmentar.
- Não coadministrar com: Amiodarona, Flecainida, Cimetidina.
- Interação moderada com Digoxina (monitorizar), Ivabradina e Propafenona, Pradaxa (reduzir dose a 110mg), Edoxaban (reduzir dose a 30mg).
- Interação leve com Verapamil (diminuir dose) e Ranolazina.

Para gestantes há contraindicação relativa: avaliar riscos e benefícios.
Considerar internação das grávidas de acordo com gravidade e evolução do caso.

Dose para crianças: 6,5 mg/Kg/dia de Hidroxicloroquina. Dar sempre prioridade ao uso de Hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da Cloroquina.

CLOROQUINA:

Na indisponibilidade da Hidroxicloroquina utilizar a Cloroquina.

Primeiro dia – 150 mg 3 comprimidos via oral de 12/ 12 horas
Do segundo ao sétimo dia – 150 mg 3 comprimidos via oral ao dia.
Tempo de uso – pode variar de 5 a 10 dias

Contraindicações semelhantes às da Hidroxicloroquina.

- Evitar em portadores de doenças cardíacas, que propiciem evento arritmico (bloqueios bifasciculares, FEVE menor que 30%, doença de Wolf-Parkinson-White, etc).
- Usar com precaução hepáticas ou renais, hematorporfíria e doenças mentais.
- Evitar em associação com: Cimetidina, Clorpromazina, Clindamicina, Digoxina, Estreptomicina, Gentamicina, Heparina, Indometacina, Isoniazida.

AZITROMICINA:

Azitromicina – 1 cp de 500mg cada 24 horas durante 3 a 5 dias, usado pela manhã ou em horário não coincidente com a Hidroxicloroquina.

- Evitar uso com Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 10 mg/dL
- Não administrar com Amiodarona e Sotalol.
- Considerar a possibilidade de haver aumento nos níveis de digoxina.

ZINCO - Sulfato de zinco

100 mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias seguido de manutenção de 50mg de Zinco por 30 dias.

IVERMECTINA:

Ivermectina 6mg – durante 1 a 3 dias na seguinte dosagem (6 mg/30 kg de peso):
2 cps até 60kg
3 cps acima 60 a 90kg
4 cps acima de 90kg

Não usar em crianças abaixo de 2 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso.

4.2.2. TRATAMENTOS ADICIONAIS:

ANTIBIÓTICOS:

Na suspeita de sobreinfecção: Ceftidoreno 400 mg/12h ou Cefuroxima 500 mg/12h ou Ceftriaxona 2 g/24h.

Alergia a betalactâmicos: Levofloxacino 500 mg/dia/5dias (no caso de utilizar Levofloxacino, evitar Azitromicina por possível aumento de QTc).

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR: ENOXAPARINA:

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são amplamente utilizadas para a prevenção de tromboembolismo venoso e para terapia anticoagulante (incluindo terapia de tromboembolismo pulmonar). É recomendado o uso de HBPM na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes com doença COVID-19.

A justificativa para o uso de HBPM (e em particular a Enoxaparina) estaria nos seguintes efeitos potenciais: prevenção da ligação do vírus à célula humana, prevenção da tempestade inflamatória induzida por citocinas, prevenção da progressão de casos moderados / graves a críticos com coagulação intravascular disseminada.

- Enoxaparina 40mg – 1 injeção subcutânea de 12 em 12 horas durante 10 dias.

CORTICOTERAPIA EM ALTA DOSE:

- Metilprednisolona: 80mg EV durante 3 dias

ALTERNATIVAS DE ADAPTAÇÃO AO TRATAMENTO DOMICILIAR E A RECURSOS ESCASSOS:

1. Metilprednisolona 80mg EV na unidade de saúde ambulatorial ou hospitalar e após a estabilização do paciente sem hipóxia, continuar com Prednisolona oral 60 a 100 mg durante 2 dias a mais.
2. Prednisolona oral 60 a 100 mg/ dia em dose única ou de 12 em 12 horas durante 3 dias a 5 dias.

Realizar Tomografia computadorizada de tórax sem contraste, parâmetros de alta resolução e janela para parênquima, no terceiro dia, para decidir a suspensão do corticosteroide ou seu prolongamento até o quinto dia.

VITAMINA D3 (Colecalciferol):

- 7.000 a 14.000 UI via oral por semana
- Em caso de deficiência (25 OHD < 20mg/dL) repor 7.000 UI por dia ou 50.000 UI por semana caso não haja contra-indicações.

IMPORTANTE: RECOMENDAMOS ECG PRÉVIO ESPECIALMENTE NO USO DA COMBINAÇÃO HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA EM PACIENTES DE RISCO.

4.2.3. DEFINIÇÃO DE PACIENTES DE RISCO:

- Pacientes acima de 60 anos.
- Pacientes com relato de cardiopatia e uso de medicações que pode prolongar o intervalo QT (consulte crediblemeds.org).
- Pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 bpm.
- Outras situações: anorexia ou inanição; feocromocitoma; pós parada cardiorrespiratória recente; pós hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral ou traumatismo crânio encefálico (primeira semana).

Esse perfil de paciente de risco deve realizar ECG e, caso sejam encontradas alterações que possam predispor a arritmias, deve ser solicitada avaliação de médico cardiologista de forma presencial ou por telemedicina. Após avaliação adequada, considerar terapia com paciente hospitalizado. Na impossibilidade de acesso ao cardiologista ou telemedicina, calcular o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca:

- Intervalo QTc < 450ms pode-se indicar Hidroxicloroquina/Cloroquina e Azitromicina.
- Intervalo QTc entre 450 a 500ms fazer somente Hidroxicloroquina.
- Intervalo QTc > 500ms encaminhar para internação e não prescrever Hidroxicloroquina/Cloroquina e Azitromicina.

CUIDADOS ADICIONAIS:

Em pacientes com fatores de risco para alargamento do intervalo QT, os níveis adequados de cálcio, potássio e magnésio, são fundamentais na estabilidade da repolarização ventricular. Preferencialmente, nestes casos manter $K^+ > 4\text{mEq/L}$; $Mg^{++} > 2,0\text{mEq/L}$; Evitar hipocalcemia.

Mesmo em paciente com nível de magnésio e potássio normais, manter reposição empírica de magnésio e potássio por via oral (Sais de Magnésio ou Magnésio quelato; e alimentos ricos em potássio), exceto em pacientes com insuficiência renal (TFG menor que 30 mL/min).

4.3. FASE 3 – HIPERINFLAMAÇÃO – TRATAMENTO HOSPITALAR

O tratamento dessa fase está fora do objetivo desse protocolo. Deverá seguir as diretrizes do hospital no qual o paciente for internado.

5. ALTA DO PACIENTE AMBULATORIAL

Resolução dos sintomas independente da normalização dos exames laboratoriais e radiológicos.

A resolução das lesões em vidro fosco pulmonares pode demorar, essas lesões podem desaparecer parcialmente ou podem permanecer como cicatrizes/ fibrose pulmonar.

5.1. RECOMENDAÇÃO:

- Isolamento domiciliar por 14 dias após o início da doença.
- Este isolamento obrigatório de 14 dias pode ser prorrogado por no mínimo 72h após o desaparecimento dos sintomas clínicos.
- Dois resultados de RT-PCR SARS-COV-2 negativos, com intervalo de 01 semana entre as coletas, significa alta clínica.

5.2. HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR NA ALTA DO TRATAMENTO DOMICILIAR:

Indicação não obrigatória que deve ser avaliada pelo médico assistente, usada em alguns protocolos em função dos valores de D-dímero maior que 1.500 ng/dL.

6. RECOMENDAÇÕES PARA SEGUIMENTO DE PACIENTES EM TRATAMENTO DOMICILIAR APÓS ATENDIMENTO POR TELEMEDICINA OU PRESENCIAL EM UNIDADES DE SAÚDE E CONSIDERADOS PASSÍVEIS DE TRATAMENTO EM FASE PRÉ HOSPITALAR:

- Consulta presencial, telefônica ou audiovisual com registro da anamnese clínica e dos dados clínicos.
- Solicitação dos exames laboratoriais e radiológicos necessários e se possível realização de Eletrocardiograma (ECG).
- Fazer a prescrição com termo de consentimento conforme parecer do CFM. Entregar manual de instruções para isolamento domiciliar e cuidados de higiene.
- Consulta telefônica/ audiovisual depois de 12 a 24h a partir do início do tratamento e diariamente até a alta, sendo o paciente solicitado a informar qualquer caso de piora dos sintomas ou aparecimento de novos sintomas.
- Posteriormente consulta telefônica a cada 48-72hs para diagnosticar de maneira precoce sinais de complicações.
- Consulta presencial depois de 1 mês da alta com avaliação por imagem e análise laboratorial de sangue (importante PCR e D-dímero que podem demorar a cair).

O seguimento pode ser realizado por profissionais de saúde treinados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>
2. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738
3. 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
4. Joseph T, international pulmonologist's consensus on COVID-19 2nd, Abril 2020.
https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
5. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
6. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Laryngoscope.* 2020;10.1002/lary.28692. doi:10.1002/lary.28692
7. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;S1542-3565(20)30401-8. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.043
8. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3-8. doi:10.1016/j.ajg.2020.03.002
9. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *J Clin Microbiol.* 2020;JCM.00512-20. doi:10.1128/JCM.00512-20
<https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20.long>
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa248. doi:10.1093/cid/ciaa248
11. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12. Published 2017 Jan 3. doi:10.1186/s13104-016-2335-5
12. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Chest.* 2020;. doi:10.1016/j.chest.2020.04.003

13. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 2020;127:109009. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009
14. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5
15. Eugenia Schroeder M, Russo S, Costa C, et al. Pro-inflammatory Ca⁺⁺-activated K⁺ channels are inhibited by hydroxychloroquine. *Sci Rep*. 2017;7(1):1892. Published 2017 May 15. doi:10.1038/s41598-017-01836-8
16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
17. Exame. [publicação online]; 2020 [acesso 18.04.2020 às 10:16]. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/negocios/hidroxicloroquina-precoce-reduziu-mortes-em-60-diz-prevent-senior/>
18. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al., Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.full.pdf+html>
19. Devaux C A., Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
20. Sociedade Brasileira de Cancerologia. [publicação online]; 2020 [acesso 14.04.2020 às 17:54]. Disponível em BC <http://www.sbcancer.org.br/oficio-no-006-2020-emitido-pela-diretoria-da-sociedade-brasileira-de-cancerologia-ao-excelentissimo-senhor-dr-luiz-henrique-mandetta-ministro-da-saude/>
21. CFM. PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. [acesso 23.04.2020 às 22:00h]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>
22. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-990. doi:10.1016/j.mayocp.2012.04.017
23. Hinton DM. Food and Drug Administration. FDA Emergency use authorization (EUA) of chloroquine and hydroxychloroquine. 28 Mar 2020 <https://www.fda.gov/media/136534/download>.
24. Gao J, Hu S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biosci Trends*. 2020;14(2):156-158. doi:10.5582/bst.2020.03072
25. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *New Microbes New Infect*. 2020;35:100684. doi:10.1016/j.nmni.2020.100684
26. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787

27. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(5):495-505. [doi:10.1038/ja.2017.11](https://doi.org/10.1038/ja.2017.11)
28. Chaccour C, Hammann F, Rabinovich NR. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. *Malar J*. 2017;16(1):161. Published 2017 Apr 24. [doi:10.1186/s12936-017-1801-4](https://doi.org/10.1186/s12936-017-1801-4)
29. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old Drug, New Tricks?. *Trends Parasitol*. 2017;33(6):463-472. [doi:10.1016/j.pt.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004)
30. Patel, Amit, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). Available at SSRN: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524
31. Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperazine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):388-401. [doi:10.1002/cpt.1219](https://doi.org/10.1002/cpt.1219)
32. Brussee JM, Schulz JD, Coulibaly JT, et al. Ivermectin Dosing Strategy to Achieve Equivalent Exposure Coverage in Children and Adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):661-667. [doi:10.1002/cpt.1456](https://doi.org/10.1002/cpt.1456)
33. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>. this version posted May 8, 2020
34. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. [doi:10.1136/bmj.i6583](https://doi.org/10.1136/bmj.i6583).
35. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Res Social Adm Pharm*. 2020;S1551-7411(20)30391-0. [doi:10.1016/j.sapharm.2020.04.016](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.016)
36. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Mayo Clin Proc*. 2020;S0025-6196(20)30313-X. [doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024)
37. INCOR- HCFMUSP. Controle de Intervalo QTc para prevenção de arritmias cardíacas por síndrome de QT longo adquirido em paciente tratados por protocolo para tratamento de COVID-19 com cloroquina / hidroxicloroquina com ou sem azitromicina Núcleo de Arritmia – InCor – HCFMUSP - Versão 1 – 02/04/2020 <http://api.coopanestrp.com.br/admin/file/covid19?id=549>
38. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, et al. Recomendações para a medida do intervalo do qt durante o uso de medicamentos para o tratamento da infecção por covid-19 <https://sobrac.org/home/sobrac-divulga-recomendacoes-de-como-reduzir-o-risco-das-arritmias-cardiacas-graves-associado-a-medicamentos-no-tratamento-da-covid-19/>
39. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa601. [doi:10.1093/cid/ciaa601](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601)

40. Barjud M, Melo LMC, Fonseca Filho JW, et al. Protocolo para tratamento da COVID-19 no pronto atendimento, Teresina/ Pi 2020
41. Perri GD, Bonora S, Venesia R, Ghisetti V. GESTIONE TERAPEUTICA DOMICILIARE DEL PAZIENTE CON COVID 19. Università di Torino, Italia. Versione 1.0, 18 aprile 2020
<https://ordinemedicinovara.com/wp-content/uploads/2020/04/GESTIONE-TERAPEUTICA-DOMICILIARE-RSA-DEL-PAZIENTE-CON-COVID-19-versione-1.0-18-aprile.pdf>
42. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>
43. Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Outpatients in Utah With COVID-19 (HyAzOUT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04334382
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334382?term=hydroxychloroquine&cond=COVID+19&draw=3&rank=19>
44. Ivermectin Adjuvant to Hydroxychloroquin and Azithromycine in COVID19 Patients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04343092
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343092?term=ivermectine&cond=Covid+19&draw=2&rank=3>
45. Prophylactic Corticosteroid to Prevent COVID-19 Cytokine Storm, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04355247
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355247?term=methylprednisolone&cond=COVID&draw=2&rank=7>
46. Membrillo de Novales, FJ, Ramírez-Olivencia, G, Estébanez, M, et al. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. Preprints 2020, 2020050057 doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1).

ANEXO 1- OUTROS MEDICAMENTOS

HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são amplamente utilizadas para a prevenção de tromboembolismo venoso e para terapia anticoagulante (incluindo terapia de tromboembolismo pulmonar). É recomendado o uso de HBPM na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes com doença de COVID-19.

No entanto, também foi demonstrado que a HBPM possui propriedades anti-inflamatórias (a fração não anticoagulante de Enoxaparina pode suprimir a liberação de IL-6 e IL-8 a partir de células epiteliais do pulmão humano) e provavelmente a ligação dos proteoglicanos heparan sulfato ao receptor celular ACE2. No contexto da alteração endotelial e de coagulação observada em pacientes com doença COVID-19 grave/crítica, o tratamento anticoagulante é extremamente útil. Além disso, em certos pacientes com infecção grave por COVID-19 (com risco trombótico ou D-dímero significativamente alto), o uso de terapia anticoagulante (principalmente heparina de baixo peso molecular) tem sido associado a um melhor resultado clínico. A justificativa para o uso de HBPM (e em particular a Enoxaparina) estaria nos seguintes efeitos potenciais: prevenção da ligação do vírus à célula humana, prevenção da tempestade inflamatória induzida por citocinas, prevenção da progressão de casos moderados / graves a críticos com coagulação intravascular disseminada.

No entanto, há discussão sobre a dose de enoxaparina a ser utilizada: de acordo com alguns, uma dose seria indicada para a profilaxia do tromboembolismo venoso, enquanto para outros autores seria indicada uma dose de anticoagulante plena. Na ausência de dados definitivos no momento, decidimos recomendar uma dose profilática em pacientes em risco de tromboembolismo, portadores de trombofilia e uma dose plena em pacientes nas fases inflamatórias e em condições clínicas/laboratoriais particulares (como elevação do D-dímero e alterações radiológicas de opacidades em vidro fosco descritas na COVID-19).

CORTICOSTEROIDES:

O uso de corticosteroides é atualmente uma fonte de discussão no contexto da terapia da infecção por SARS-CoV-2.

Por um lado, existem dúvidas sobre sua eficácia (principalmente derivada de outros modelos de pneumonia viral como Influenza e RSV), sobre sua tolerabilidade (alta incidência de efeitos adversos durante a terapia para SARS-CoV-1) e, acima de tudo, sobre o potencial atraso na depuração viral. Não há indicação do uso de corticosteroides na fase viral.

Por outro lado, existem dados sobre modelos animais e estudos observacionais que relatam um benefício contínuo nos cursos da infecção por SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Também existem dados sobre a tolerabilidade de corticosteroides de curto prazo, mesmo em altas doses, e os resultados de um estudo randomizado recente que demonstrou melhor resultado clínico em pacientes com SRAG (75% dos casos por causas infecciosas) tratados com Dexametasona (20 mg por dia, 5 dias e 10 mg por 5 dias). Quanto à epidemia em andamento, as diretrizes chinesas e vários protocolos de tratamento utilizados com boa resposta clínica na Espanha e na Itália consideram o uso de

corticosteroides por períodos curtos (3 a 5 dias) e com doses moderadas/ altas, nas fases inflamatórias 2 e 3, de acordo com o grau de dispneia e o progresso da imagem do tórax.

No Brasil, na impossibilidade do uso ambulatorial de Metilprednisolona recomendamos a equivalência com Prednisona, em doses altas de 80 a 120mg/ dia, em dose única ou de 12 em 12 horas por três dias.

TABELA DE EQUIVALÊNCIA DE DOSES DE CORTICOSTEROIDES

Equivalência dos diferentes corticosteroides

Fármaco	Potência Antinflamatória	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	++++

Figura 2. Pela fisiopatologia do COVID-19, até o momento o corticosteroide 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

ANEXO 2 - ORIENTAÇÃO ISOLAMENTO DOMICILIAR

1 - PACIENTES E ACOMPANHANTES DE SUSPEITOS)

A disseminação da doença ocorre entre indivíduos, contato com objetos contaminados e exposição a gotículas respiratórias eliminadas pelo doente durante tosse, espirros ou coriza. As gotículas podem ficar suspensas no ar até por horas, em ambientes não ventilados e se depositam em objetos e móveis que podem também ficar contaminados.

É recomendado evitar contato próximo entre as pessoas, manter distância de 2 metros e ambientes ventilados (janelas abertas)

2 - PACIENTES (CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS):

- Lavar as mãos com água e sabão ou higienização com álcool gel se não for possível lavar, antes e depois de se alimentar, ir ao banheiro, tocar no rosto ou em contato com secreções.
- Usar máscara de tecido duplo ou lenço no rosto quando necessário circular pela casa (trocar sempre que estiver úmida ou a cada 2 horas).
- Tomar banho completo (corpo e cabelo) diariamente.
- Ficar em quarto com janelas abertas e ventilado, mas manter a porta fechada.
- Sair de casa apenas em situações de emergência.
- Caso seja possível, reservar um banheiro somente para a pessoa em isolamento. Se não for possível, deixar no banheiro uma solução de água sanitária, e higienizar após o uso.
- Direcionar fluxo do ar do ventilador para as janelas (que devem ficar abertas)
- Não receber visitas.
- Evitar contato com animais de estimação que podem disseminar o vírus entre as pessoas da moradia. Não existe evidência de contato por animais domésticos.
- Evitar a circulação do paciente em ambientes compartilhados (exemplo: cozinha, banheiro) e manter as janelas abertas de todos os cômodos.
- Cobrir a boca e o nariz durante a tosse e espirros com lenços de papel (descartar em lixo comum) ou cotovelo flexionado e em seguida higienizar as mãos (caso não esteja de máscara). Não usar luvas de rotina.
- Não compartilhar objetos de uso pessoal como escovas de dentes, talheres, copos, pratos, toalhas de mão e banho. Se possível secar as mãos com toalha de papel, mas caso não seja possível trocar a toalha sempre que estiver úmida
- Não compartilhar celulares, controles remotos e equipamentos eletrônicos em geral. Se possível limpar com álcool a 70% caso tenha que compartilhar esses objetos.
- Se possível faça as refeições em seu quarto, mas caso não possa fazer, pelo menos não fique próximo a mais ninguém enquanto se alimenta. Se precisar de ajuda para se alimentar, a pessoa que está lhe ajudando deve usar máscara.

ANEXO 3 – TESTES ESPECÍFICOS

1 – RT-PCR SARS-COV-2

Para o diagnóstico precoce de doença ativa a coleta de RT-PCR SARS-COV-2 é imprescindível a coleta com swab orofaríngeo e/ou nasofaríngeo, no quarto dia do início dos sintomas.

A sensibilidade do teste é variável e seu resultado negativo não invalida o diagnóstico clínico de COVID-19.

Às vezes é necessária a coleta em outros locais de secreção nasorespiratória ou nas fezes em casos em que o sintoma predominante é diarreia.

Lembrar que o RT-PCR SARS-COV-2 pode ainda estar positivo em até 2-3 semanas (mesmo em pacientes já curados, pois são as partículas residuais do vírus que são detectadas).

2 – TESTES SOROLÓGICOS COVID-19

Sorologia ELISA ou Quimioluminescência para IgM e IgG para SARS-COV-2.

Teste molecular rápido para Coronavírus.

Teste cromatográfico rápido para Coronavírus.

Para os anticorpos IgM a positividade do teste ocorre primeiro indicando a atividade da doença, devendo ser colhido a partir do quinto dia. O teste negativo não invalida o diagnóstico clínico da doença.

Os anticorpos IgG são detectados e positivados entre 3 a 4 semanas a partir do início dos sintomas.

Há uma relação entre os três testes que melhoram a certeza de diagnóstico.

Um resultado negativo para pacientes que apresentaram sintomas típicos, é sugerido a repetição dos testes depois de 2 semanas como contraprova.

A coleta de sorologia precoce em geral tem por finalidade o estudo epidemiológico regional da doença durante surtos da COVID-19.

1 - DEFINIÇÃO DE CASO	
Caso suspeito	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente com sintomas compatíveis com COVID-19 na ausência de outra etiologia que possa explicar completamente a situação clínica, mesmo na ausência de contato com caso conhecido. • Antecedente de contato com paciente com COVID-19 em período menor que 14 dias.
Sintomas inespecíficos	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura maior ou igual a 37,8°C • Tosse seca • Anorexia • Astenia • Adinofagia • Dor de cabeça persistente • Diarreia • Calafrios • Mialgia - artralgia • Pouca ou nenhuma secreção de vias aéreas superiores • <i>Rash</i> cutâneo ou manifestações cutâneas inespecíficas • Conjuntivite • Outros sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal. • Hipotermia
Sintomas característicos com alta probabilidade diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Dificuldade respiratória • Sensação de <i>bolus</i> na garganta • Peso ou opressão na região esternal • Lesões vasculares nas extremidades
<ul style="list-style-type: none"> • A combinação dos inespecíficos com um dos sintomas de alta probabilidade praticamente faz o diagnóstico clínico. • A presença de sintomas inespecíficos com ou sem um dos sintomas de alta probabilidade em pessoa que teve contato com paciente positivo para COVID-19 ou que resida na mesma casa de paciente positivo para COVID-19 faz o diagnóstico clínico. Durante uma pandemia o diagnóstico clínico passa a ser o mais sensível. 	
Caso confirmado	<p>Paciente com <i>swab</i> nasofaríngeo e/ ou orofaríngeo positivo para pesquisa de SARS-COV-2 por RT-PCR independentemente de sinais e sintomas clínicos.</p> <p>Paciente com alta suspeita clínica e imagem radiológica característica com <i>swab</i> nasofaríngeo e/ou orofaríngeo negativo.</p> <p>O tratamento deve ser iniciado antes do resultado do teste que pode demorar ou ter sensibilidade baixa. Durante uma pandemia o diagnóstico clínico passa a ser o mais sensível.</p>

2 - FASES DA COVID-19

INCUBAÇÃO: de 4 a 14 dias em seguida à exposição.

FASE 1	Viral	Duração média de até 5 dias		Ambulatorial
FASE 2	Fase Inflamatória 2A	A partir do 5º dia	Sem hipóxia	Ambulatorial
	Fase Inflamatória 2B	A partir do 7º dia	Com hipóxia	Preferentemente hospitalar
FASE 3	Hiperinflamatória	A partir do 10º dia.	Obrigatoriamente hospitalar	Obrigatoriamente hospitalar

RECOMENDAÇÃO

Isolamento domiciliar obrigatório por 14 dias desde o início dos sintomas que pode ser prolongado por no mínimo 72h após o desaparecimento dos sintomas clínicos ou após 2 resultados de teste RT-PCR SARS-COV-2 negativos colhidos com uma semana de intervalo.

ALTA DO PACIENTE AMBULATORIAL

- Resolução dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais mais importantes.
- Alguns exames podem permanecer alterados, especialmente os que indicam inflamação.
- A resolução das lesões em vidro fosco pulmonares pode demorar, as lesões em vidro fosco podem desaparecer parcialmente ou podem permanecer como cicatrizes/ fibrose pulmonar.
- Ver as recomendações acima sobre o isolamento domiciliar e alta clínica.

1. DEFINIÇÃO DAS FASES

FASE 1 VIRAL	Duração média de até 5 dias
Formas de apresentação	Sintomas, sinais e exames indicados.
Assintomático	Nesse período o indivíduo, sem restrições na vida normal, é responsável pela maior disseminação da doença.
Sintomático	<ul style="list-style-type: none">• Temperatura maior ou igual a 37,8°C• Cefaleia resistente a drogas analgésicas comuns• Astenia• Anosmia• Ageusia
Exames laboratoriais	Leucopenia, leucocitose e linfopenia leve. Linfopenia é o achado mais comum em mais de 80% dos casos descritos. Outros exames laboratoriais em geral são normais Aumento de gama-GT pode ser anterior ao aumento das transaminases (transaminite). O D-dímero se aumentado nessa fase indica início da fase 2A. Relação neutrófilos/linfócitos (valor normal 0,78-3,53) é um marcador de inflamação subclínica.
Radiografia de tórax (menos sensível que a T.C.)	Os achados não são específicos e o exame pode ser normal na fase inicial da doença em até 70% dos casos.
TC de tórax, sem contraste, alta resolução e janela para parênquima	Normal ou opacidades em vidro fosco com distribuição subpleural, periférica, de localização variável, difusa ou com discreta predominância nas bases pulmonares. Adenomegalia hilar ou mediastinal muito rara. Derrame pleural pouco frequente; se presente é pequeno ou moderado.
Replicação viral crescente ao longo dos dias. Resposta inflamatória inicial.	

FASE 2A (sem hipóxia)	Início: a partir do 5º dia
Formas de apresentação:	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse seca (sem dispneia) • Temperatura maior que 37,8°C • Mialgia • Artralgia • Calafrios • Hipotermia <p>Saturação de O2 pelo oxímetro digital normal.</p>
Exames laboratoriais:	<p>Linfopenia mais acentuada. Plaquetopenia discreta. Aumento progressivo de D-dímero e marcadores inflamatórios (PCR, VSH e outros). Aumento de transaminases.</p>
Exames laboratoriais adicionais:	<p>Aumento moderado de interleucina 6, procalcitonina e troponina. Saturação de O2 pelo oxímetro digital normal.</p>
Radiografia de tórax (menos sensível que a T.C.)	<p>O acometimento pulmonar é subestimado pela baixa sensibilidade. Os achados nessa fase incluem opacidades de espaço aéreo (alveolares) ou infiltrado alvéolo-intersticial, multilobares e bilaterais.</p>
TC de tórax, sem contraste, alta resolução e janela para parênquima	<p>Opacidades em vidro fosco (VF) bilaterais, periféricas, multilobares, em qualquer segmento pulmonar. Opacidades em vidro fosco (VF) associadas a consolidação, ainda periféricas, espessamento de septo inter e intralobular, caracterizando o aspecto de pavimentação em mosaico irregular (PMI). Quantificação: Até 25% De 25 a 50% Acima de 50%.</p>
Diminuição da replicação viral e intensificação da resposta inflamatória.	

FASE 2B (com hipóxia)	Início: a partir do 7º dia Resultados
Formas de apresentação:	<ul style="list-style-type: none"> • Limitação física para as atividades normais • Aumento da frequência respiratória >24ipm (incursões por minuto) • Dispneia leve • Arritmia cardíaca, taquicardia ou crises hipertensivas súbitas <p>Hipóxia (oxímetro digital). Menor que 96 % para jovens. Menor que 93% para idosos.</p>
Exames laboratoriais:	<p>Linfopenia maior. Plaquetopenia. Se importante e progressiva piora o prognóstico. Relação neutrófilos/ linfócitos: marcador de inflamação subclínica (normal : 0,78 a 3,53). A elevação se relaciona a pior prognóstico. Aumento de transaminases. Aumento moderado de CPK, DHL e PCR. Aumento progressivo de D-dímero e outros marcadores de inflamação. Aumento de fibrinogênio.</p>
Exames laboratoriais adicionais:	Aumento moderado de interleucina 6, procalcitonina e troponina.
Radiografia de tórax (menos sensível que a T.C.)	Opacidades alveolares multilobares e bilaterais melhor individualizadas.
TC de tórax, sem contraste, alta resolução e janela para parênquima	<p>Opacidades em vidro fosco (VF) bilaterais, periféricas, multilobares, em segmentos pulmonares associadas a consolidação, ainda periféricas. O espaço aéreo pode ser inundado e atingir porções mais centrais dos pulmões. Espessamento do septo inter e intralobular (pavimentação em mosaico irregular - PMI). Lesões do tipo “sinal de halo” (consolidação circundada por uma “nuvem” de vidro fosco). As opacidades em vidro fosco podem ser referidas em percentuais ou escores que estão relacionados à severidade da doença.</p> <p>Quantificação: Até 25% De 25 a 50% Acima de 50%.</p>
Finalização da replicação viral com inflamação pulmonar e hipóxia.	

FASE 3 Hiperinflamatória A partir do 10º dia e tratamento obrigatoriamente hospitalar	
Formas de apresentação	Síndrome Respiratória Aguda Grave. Insuficiências Cardíaca e Renal. Linfocitose hemofagocítica secundária (LHS). Hepatomegalia e Esplenomegalia. Aumento de linfonodos. <i>Rash</i> cutâneo (considerar o diagnóstico diferencial com arboviroses). Sepse. Sangramento anormal. Febre acima de 38,5º C. Complicações cardíacas (miocardite, Infarto agudo do miocárdio). Choque. Microtrombose sistêmica. Alterações hematológicas tipo Tromboembolismo Pulmonar e Síndrome de Coagulação Intravascular Disseminada.
Exames Laboratoriais:	Citopenias progressivas. Plaquetopenia. Se importante e progressiva piora o prognóstico. Relação neutrófilos/ linfócitos: marcador de inflamação subclínica (normal: 0,78 a 3,53). A elevação se relaciona a pior prognóstico. Alterações de função hepática e renal. Aumento de troponina e procalcitonina. Aumento da CPK. Aumento dos marcadores inflamatórios. Aumento do D-dímero.
Hipóxia:	Hipóxia (oxímetro digital) Menor que 96 % para jovens. Menor que 93% para idosos.
Radiografia de tórax (menos sensível que a T.C.)	Opacidades alveolares multilobares e bilaterais melhor individualizadas.
TC de tórax, sem contraste, alta resolução e janela para parênquima	Pico do envolvimento parenquimatoso. Opacidades em vidro fosco (VF) e consolidativas bilaterais ainda predominantes na periferia, gradativamente ocupando todos os segmentos (piora clínica). O grau de insuficiência renal e congestão pulmonar se relaciona ao grau de acometimento intersticial, podendo haver derrame pleural e bandas parenquimatosas residuais. “Sinal do halo invertido”, cuja característica é o vidro fosco no centro, delimitado total ou parcialmente, por um anel de consolidação infere pneumonia em organização. A partir do 14º dia as características são da fase de absorção: o padrão de PMI tende a desaparecer, as opacidades tipo vidro fosco e espessamento brônquico podem desaparecer paulatinamente ou evoluir para fibrose. O grau de sequelas no parênquima pulmonar nos sobreviventes será observado no seguimento evolutivo.
Intensificação da resposta inflamatória e cascata da coagulação.	

2. TRATAMENTO

FASE 1	FASE VIRAL - ATÉ 5 DIAS	RECOMENDAÇÕES
HIDROXICLOROQUINA (HCQ)	<p>Primeiro dia – 800 mg como dose única à noite ou 400 mg via oral de 12/ 12 horas. Do segundo ao sétimo dia – 400mg via oral à noite.</p> <p>Tempo de uso de 5 a 10 dias.</p>	<p>Recomendamos ECG prévio.</p> <p>Considerar a mudança da dose em pacientes portadores de doenças crônicas hepáticas ou renais e em pacientes com maior risco de arritmias cardíacas.</p> <p>Primeiro dia – 200mg via oral de 12/12 horas. Do segundo ao décimo dia – 200mg via oral ao dia.</p>
AZITROMICINA	<p>Azitromicina – 1 cp de 500mg diariamente por 5 dias, de manhã (não associar com a HCQ).</p>	<p>Evitar uso com Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 10 mg/dL. Não administrar com Amiodarona e Sotalol. Pode aumentar níveis de Digoxina.</p>
<p>Recomendamos ECG prévio especialmente no uso da combinação Hidroxicloroquina + Azitromicina em pacientes de risco.</p>		
ZINCO (Sulfato de zinco)	<p>100mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias.</p>	<p>Manutenção de 50mg por dia durante 30 dias.</p>
IVERMECTINA	<p>Ivermectina 6mg durante três dias na seguinte dosagem: 2 cps até 60kg. 3 cps para indivíduos com peso entre 60 e 80kg. 4 cps acima de 80kg.</p>	<p>Não usar em crianças menores que 2 anos de idade e peso abaixo de 15 kg.</p>
ANTICOAGULANTE PROFILÁTICO	<p>Heparina de Baixo Peso Molecular: Enoxaparina. Enoxaparina 40mg - 1 injeção subcutânea ao dia durante 10 dias.</p>	<p>Indicado para pacientes com maior risco de trombozes (microtrombos na fase inflamatória), pacientes com trombofilia, anemia falciforme e outros casos.</p>

FASE 2A (SEM HIPÓXIA)	A PARTIR DO 5º DIA	RECOMENDAÇÕES
HIDROXICLOROQUINA	Primeiro dia – 800 mg como dose única à noite ou 400 mg via oral de 12/ 12 horas. Do segundo ao sétimo dia – 400mg via oral à noite. Tempo de uso de 5 a 10 dias.	Considerar a mudança da dose em pacientes portadores de doenças crônicas hepáticas ou renais e em pacientes com maior risco de arritmias cardíacas. Primeiro dias – 200mg via oral de 12/12 horas. Do segundo ao décimo dia – 200mg via oral ao dia.
AZITROMICINA	Azitromicina – 1 cp de 500mg diariamente por 5 dias, de manhã (não associar com a HCQ).	Evitar uso com Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 10 mg/dL. Não administrar com Amiodarona e Sotalol. Pode aumentar níveis de Digoxina.
Recomendamos ECG prévio especialmente no uso da combinação Hidroxicloroquina + Azitromicina em pacientes de risco.		
ZINCO (Sulfato de zinco)	100mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias	Manutenção de 50mg por dia durante 30 dias.
ANTICOAGULANTE	Heparina de Baixo Peso Molecular: Enoxaparina Enoxaparina 40mg - 1 injeção subcutânea de 12 em 12 horas durante 10 dias.	Indicação formal.
ANTIBIÓTICOS	Na suspeita de sobreinfecção: Ceftidoreno 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).
CORTICOTERAPIA EM ALTA DOSE	Metilprednisolona: 80mg EV durante 3 dias Metilprednisolona 80mg EV na unidade de saúde ambulatorial ou hospitalar e após a estabilização do paciente sem hipoxia, continuar com Prednisolona oral 60 a 100 mg durante 2 dias a mais.	Na impossibilidade do esquema hospitalar EV. Prednisolona oral 60 a 100 mg/dia, em dose única durante 3 dias.

FASE 2B (COM HIPÓXIA)	A PARTIR DO 7º DIA	RECOMENDAÇÕES
Indicamos internamento hospitalar e tratamento ambulatorial na impossibilidade de leito.		
HIDROXICLOROQUINA	Primeiro dia – 800 mg como dose única à noite ou 400 mg via oral de 12/ 12 horas. Do segundo ao sétimo dia – 400mg via oral à noite. Tempo de uso de 5 a 10 dias.	Considerar a mudança da dose em pacientes portadores de doenças crônicas hepáticas ou renais e em pacientes com maior risco de arritmias cardíacas. Primeiro dias – 200mg via oral de 12/12 horas. Do segundo ao décimo dia – 200mg via oral ao dia.
AZITROMICINA	Azitromicina – 1 cp de 500mg diariamente por 5 dias, de manhã (não associar com a HCQ).	Evitar uso com Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 10 mg/dL Não administrar com Amiodarona e Sotalol. Pode aumentar níveis de Digoxina.
Recomendamos ECG prévio especialmente no uso da combinação Hidroxicloroquina + Azitromicina em pacientes de risco.		
ZINCO (Sulfato de zinco)	100mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias.	Manutenção de 50mg por dia durante 30 dias.
ANTICOAGULANTE	Heparina de Baixo Peso Molecular: Enoxaparina Enoxaparina 40mg - 1 injeção subcutânea de 12 em 12 horas durante 10 dias.	Indicação formal.
ANTIBIÓTICOS	Na suspeita de sobreinfecção: Ceftidoreno 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).
CORTICOTERAPIA EM ALTA DOSE	Metilprednisolona: 80mg EV durante 3 dias. Metilprednisolona 80mg EV na unidade de saúde ambulatorial ou hospitalar e após a estabilização do paciente sem hipoxia, continuar com Prednisolona oral 60 a 100 mg durante 2 dias a mais.	Prednisona oral 60 a 100 mg/dia, em dose única durante 3 dias.