

Tratamento Farmacológico na COVID-19

***Marco Antônio Soares Reis
Pneumologista e Intensivista
Hospital Madre Teresa / BH***

Quadro clínico-epidemiológico na Covid-19

Definição

COVID-19 ou SARS-CoV-2, vírus RNA de transmissão de animal→humano e humano→humano.

Transmissão

- Alta transmissibilidade
- Principalmente por Gotículas, mas pode transmitir por contato, oro – fecal e aerossóis (caso uso de VNI ou CNAF)

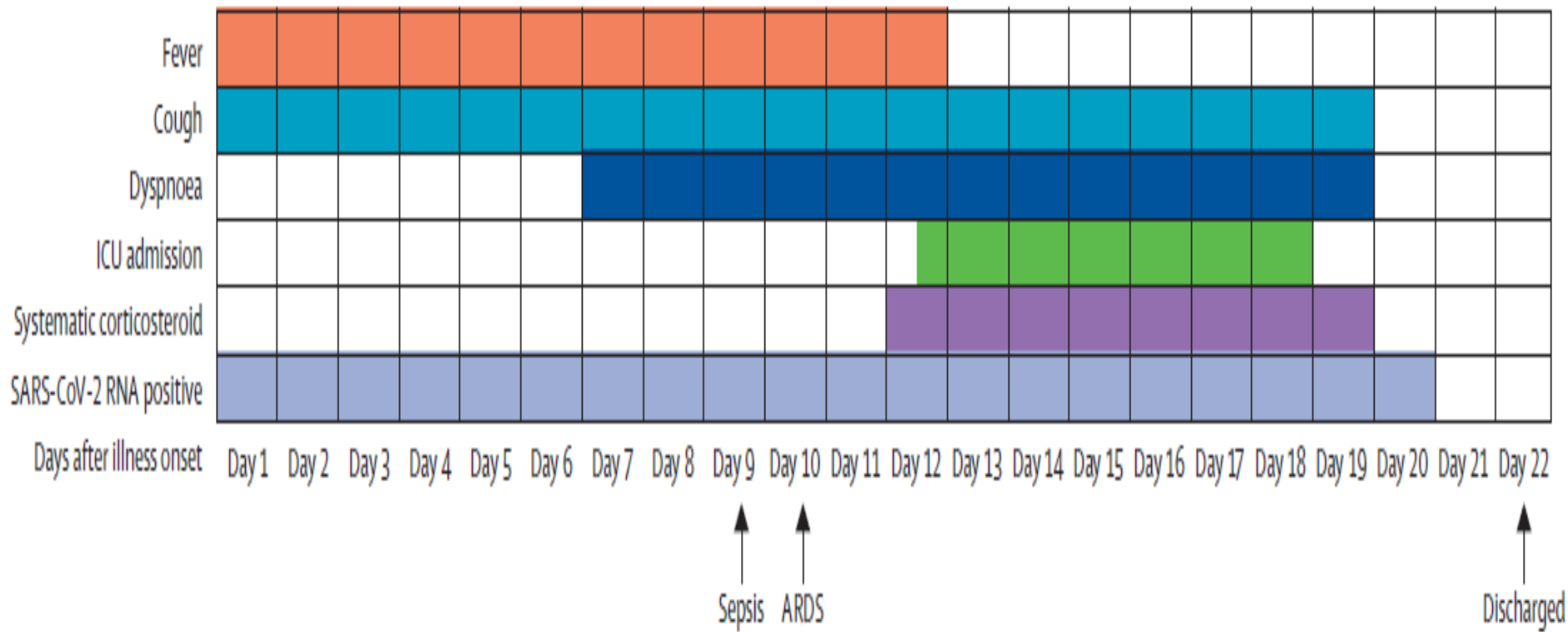
Apresentação

- Assintomático
- Sintomas leves que iniciam 3-7 dias após contágio
- Tempo de evolução do primeiro sintoma até SDRA são de 7-10 dias

Quadro clínico-epidemiológico da Covid-19

Sobreviventes

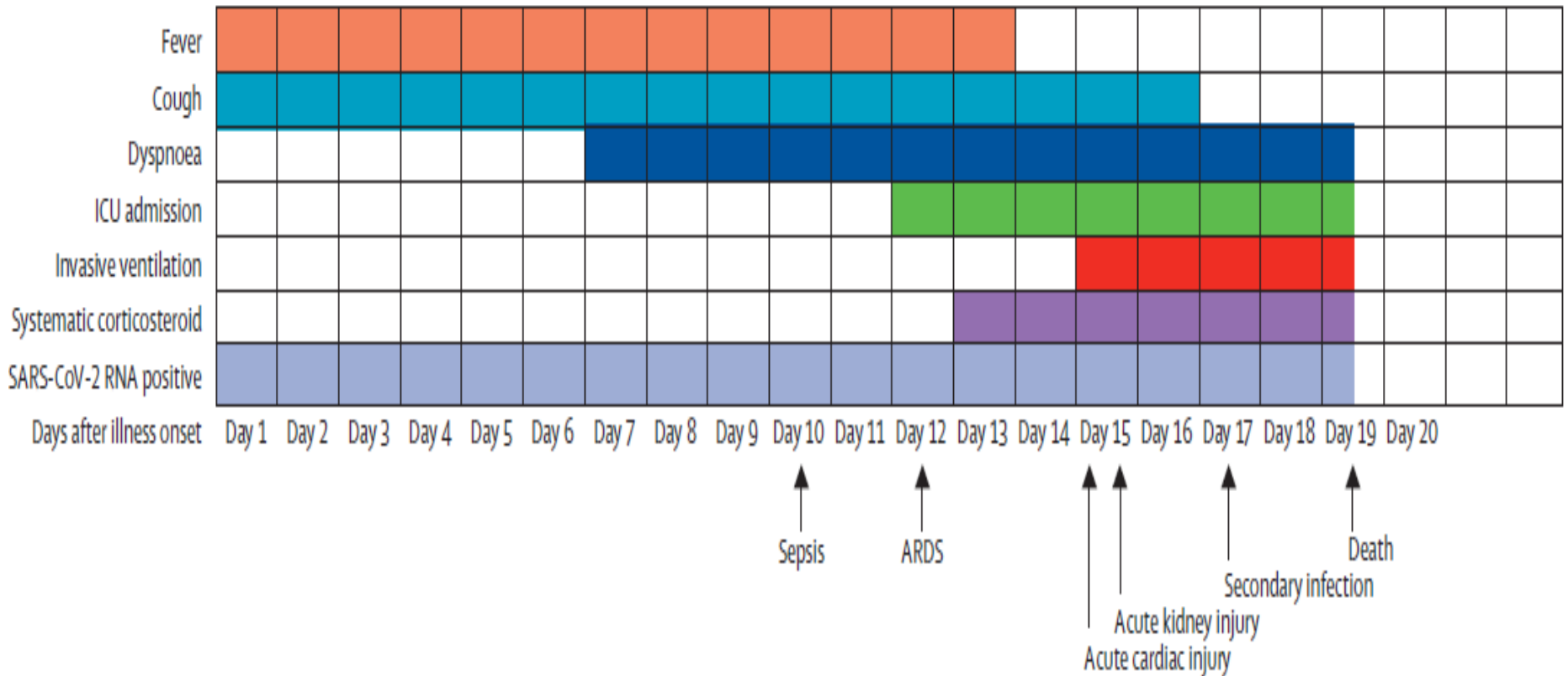
Survivors



Quadro clínico-epidemiológico da Covid-19

Não Sobreviventes

Non-survivors



Epidemiologia da COVID-19

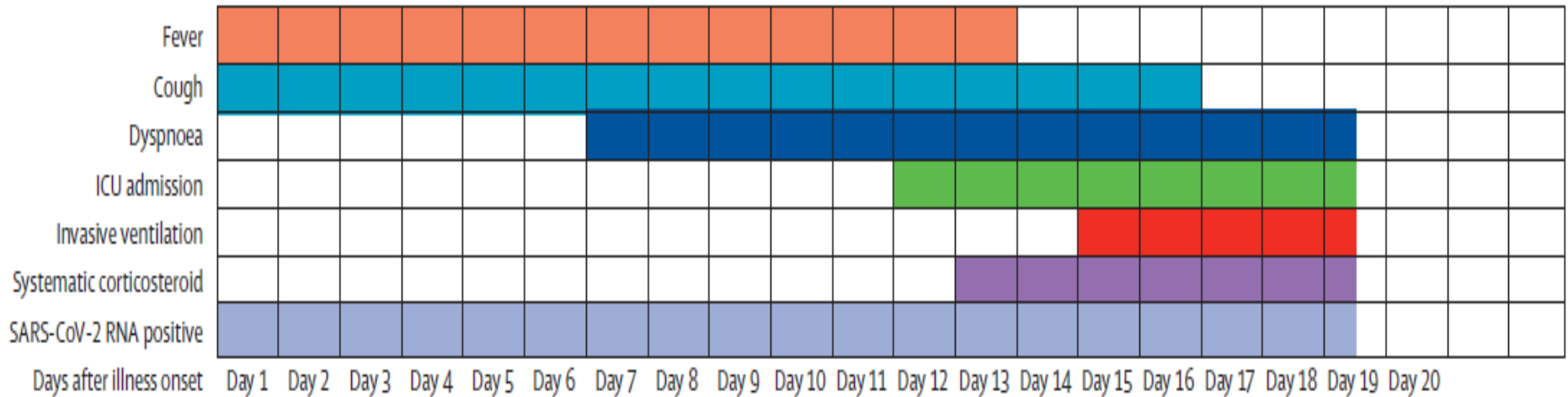
- **30 a 69 anos (77.8%) quadro leve: febre (82%) e tosse (81%)**
- **Aproximadamente 19% grave: Pneumonia grave e falência respiratória aguda**
- **Mortalidade: 60-69 anos: 3.6%; 70-79 anos: 8%; ≥80 anos: 14.8%**
- **Mortalidade sem fatores de risco 0,9%**
- **Mortalidade com doenças cardiovasculares de 10,5%**
- **Mortalidade em portadores de diabetes de 7%**
- **Mortalidade em portadores de DPOC 6%**
- **Mortalidade em portadores de hipertensão arterial 6%**
- **Mortalidade em portadores de neoplasia 6%**
- **Mortalidade falência respiratória, choque séptico ou disfunção múltipla de órgãos 49%**

Grupo de Risco para Complicações na COVID-19 – CDC

- idade > 60 anos***
- doenças pulmonares crônicas***
- neoplasias***
- insuficiência cardíaca***
- doenças cerebrovasculares***
- doença renal crônica***
- doença hepática crônica***
- diabetes***
- imunossuprimidos***

Intervenções terapêuticas na Covid-19

Non-survivors



Sepsis

ARDS

Acute kidney injury
Acute cardiac injury

Secondary infection

Death

Tratamento precoce
HCQ/CQ+Azitromicina
Grupo de risco para
complicações

Tratamento tardio unidade de internação ou CTI
HCQ/CQ+Azitromicina
Corticóide na “tempestade de citocinas” (marcadores)
Dimero D \geq 3.000 aumentar a dose de Heparina

***Estudos com Cloroquina/Hidroxicloroquina
na COVID-19***

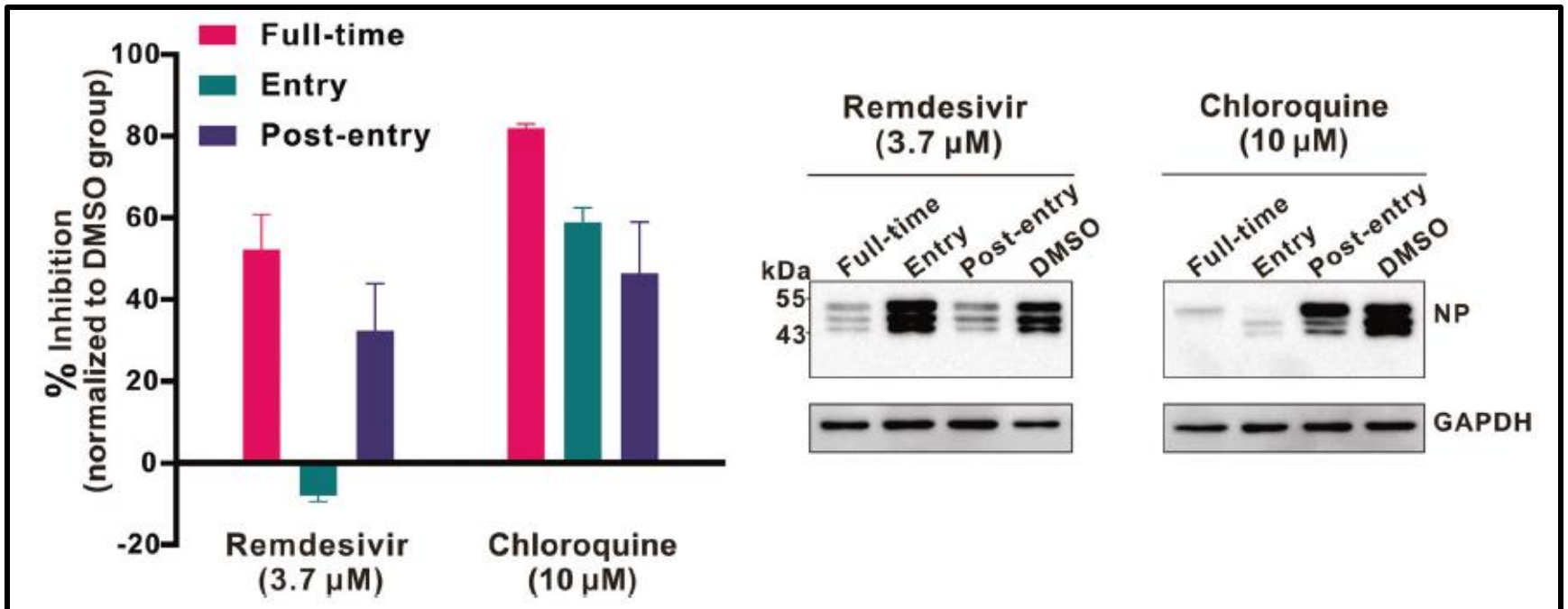
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

Estudos "in vitro" com 7 medicamentos para replicação viral no SARS-Cov2

Remdesivir e Cloroquina os únicos que bloquearam infecção viral com baixas concentrações

Cloroquina agiu na entrada e pós entrada do vírus

Cloroquina inibe replicação viral por aumento do pH do lisossomo, impedindo a glicosilação dos receptores celulares (ECA)



Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

Our findings reveal that remdesivir and chloroquine are highly effective in the control of 2019-nCoV infection in vitro. Since these compounds have been used in human patients with a safety track record and shown to be effective against various ailments, we suggest that they should be assessed in human patients suffering from the novel coronavirus disease.

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Pacientes com COVID19 positivo

Hidroxicloroquina 200 mg TID por 10 dias

Desfecho na carga viral até 6 dias inclusão

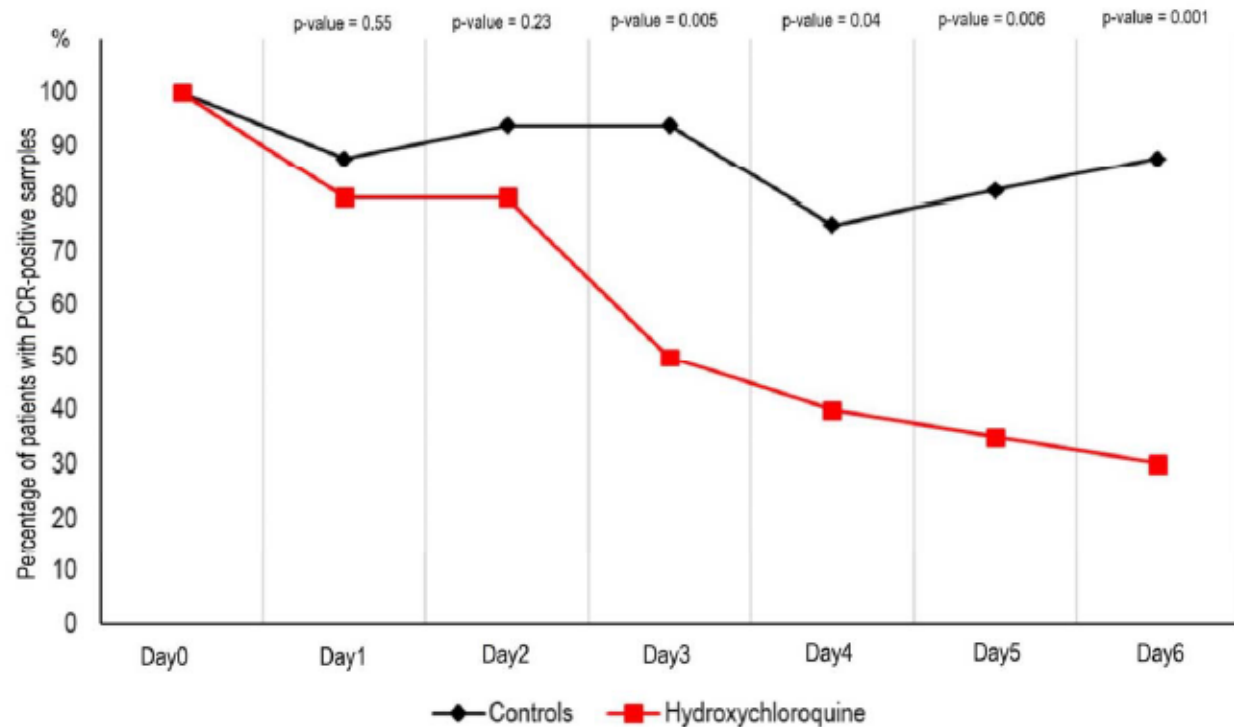
20 tratados

16 controle

6 pacientes receberam Azitromicina 5 dias (500 mg dia 1 e 250 mg do dia 2-5)

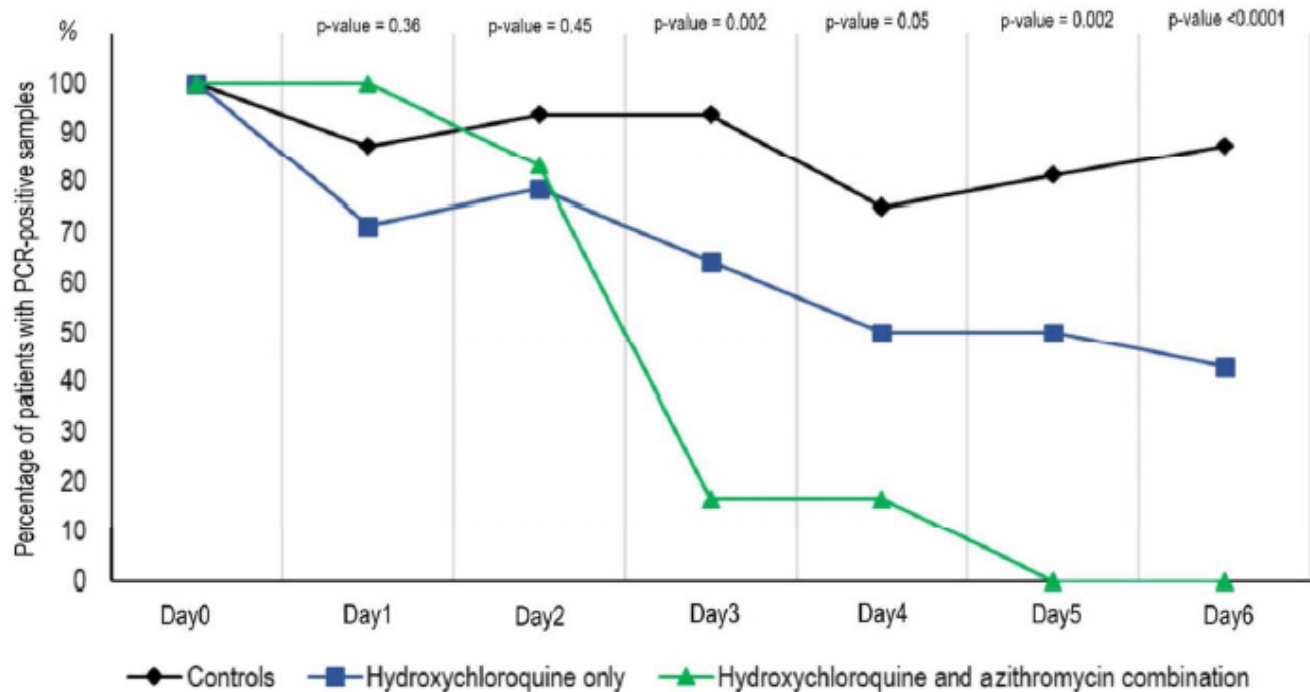
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Figure 1. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

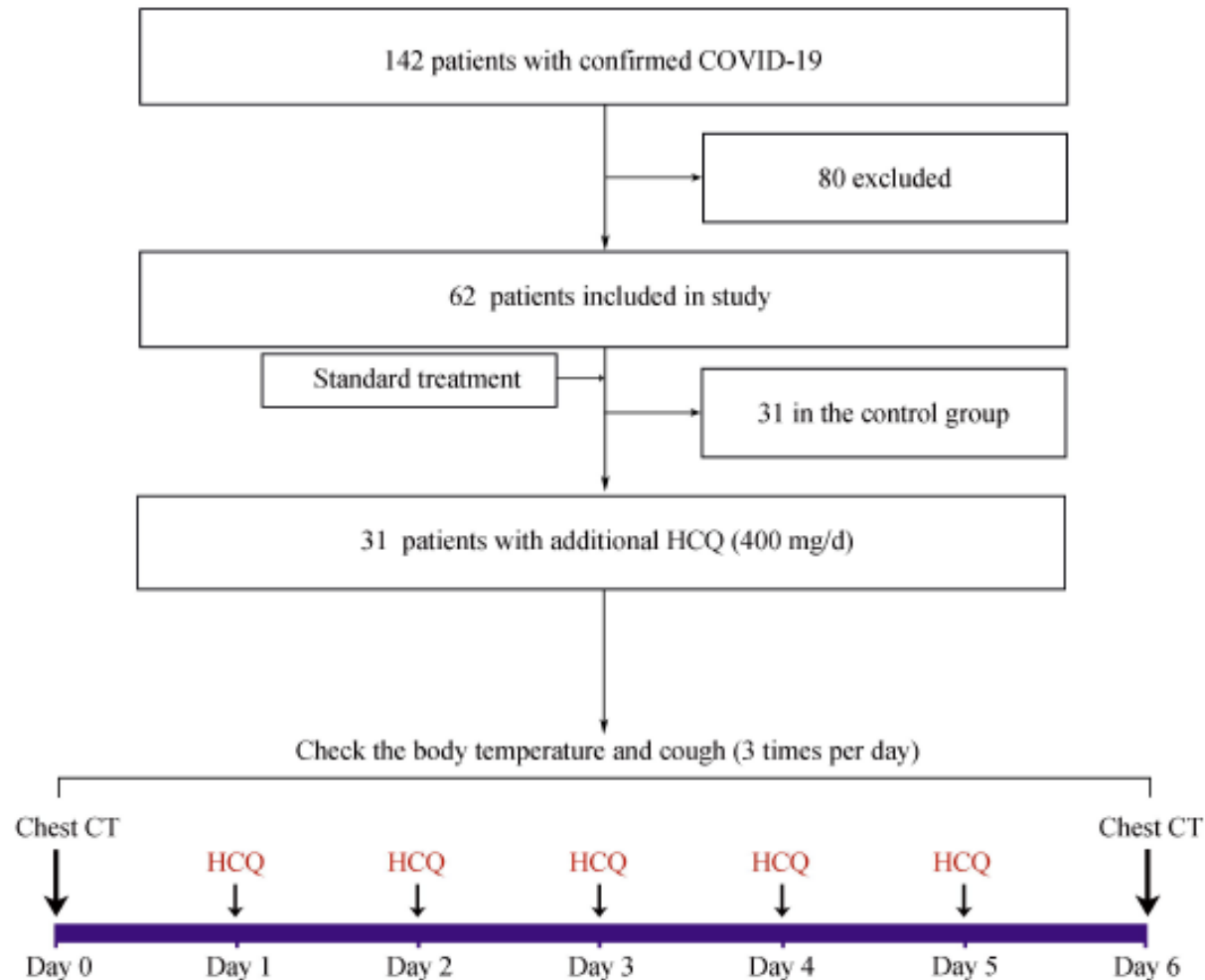


Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Figure 2. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.



Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial



Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

Characteristics	All	Control	HCQ	P value
Cases, n	62	31	31	
Age, mean (SD)	44.7 (15.3)	45.2 (14.7)	44.1 (16.1)	0.8809
Sex, n (%)				0.7991
Male	29 (46.8%)	15 (48.3%)	14 (45.2%)	
Female	33 (53.2%)	16 (51.7%)	17 (54.9%)	
Fever, day (SD) ^a	2.6 (1.0)	3.2 (1.3)	2.2 (0.4)	0.0008
Cough, day (SD) ^b	2.4 (1.1)	3.1 (1.5)	2.0 (0.2)	0.0016
Progressed to severe illness	4 (6.5 %)	4 (12.9 %)	0	
Adverse effects	2 (3.2 %)	0	2 (6.4 %)	

Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

Melhora na TC tórax

Group	All	Exacerbated	Unchanged	Improved		
				Moderate	Significant	Total
All	62	11 (17.7 %)	9 (14.5 %)	18 (29.0 %)	24 (38.7 %)	42 (67.7 %)
Control, n (%)	31	9 (29.0 %)	5 (16.1%)	12 (38.7 %)	5 (16.1%)	17 (54.8%)
HCQ, n (%)	31	2 (6.5 %)	4 (12.9 %)	6 (19.4%)	19 (61.3%)	25 (80.6%)
P value	0.0476					

Hiperinflamação Pulmonar e Sistêmica
secundária a
“Tempestade de Citocinas”
na COVID-19

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States:

A Clinical-Therapeutic Staging Proposal

Pharmacotherapy targeted against the virus holds the greatest promise when applied early in the course of the illness, but its usefulness in advanced stages may be doubtful.^{2,3} Similarly, use of anti-inflammatory therapy applied too early may not be necessary and could even provoke viral replication such as in the case of corticosteroids.⁴ It appears that there are two distinct but overlapping pathological subsets, the first triggered by the virus itself and the second, the host response. Whether in native state, immunoquiescent state as in the

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States:

A Clinical-Therapeutic Staging Proposal

Marcadores da Síndrome de Hiperinflamação Extrapulmonar

- Desregulação dos linfócitos T: CD4+, CD8+ e reguladores***
- Aumento de citocinas circulantes e outros marcadores:***
 - . IL-2, IL-6, IL-7, fator estimulador colônia de granulócitos, proteína 1- α do macrófago, TNF- α , proteína C reativa, ferritina, dímero D, troponina ultrasensível e NT-proBNP***

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States:

A Clinical-Therapeutic Staging Proposal

Linfohistiocitose hemofagocítica

Choque

Vasoplegia

Insuficiência respiratória

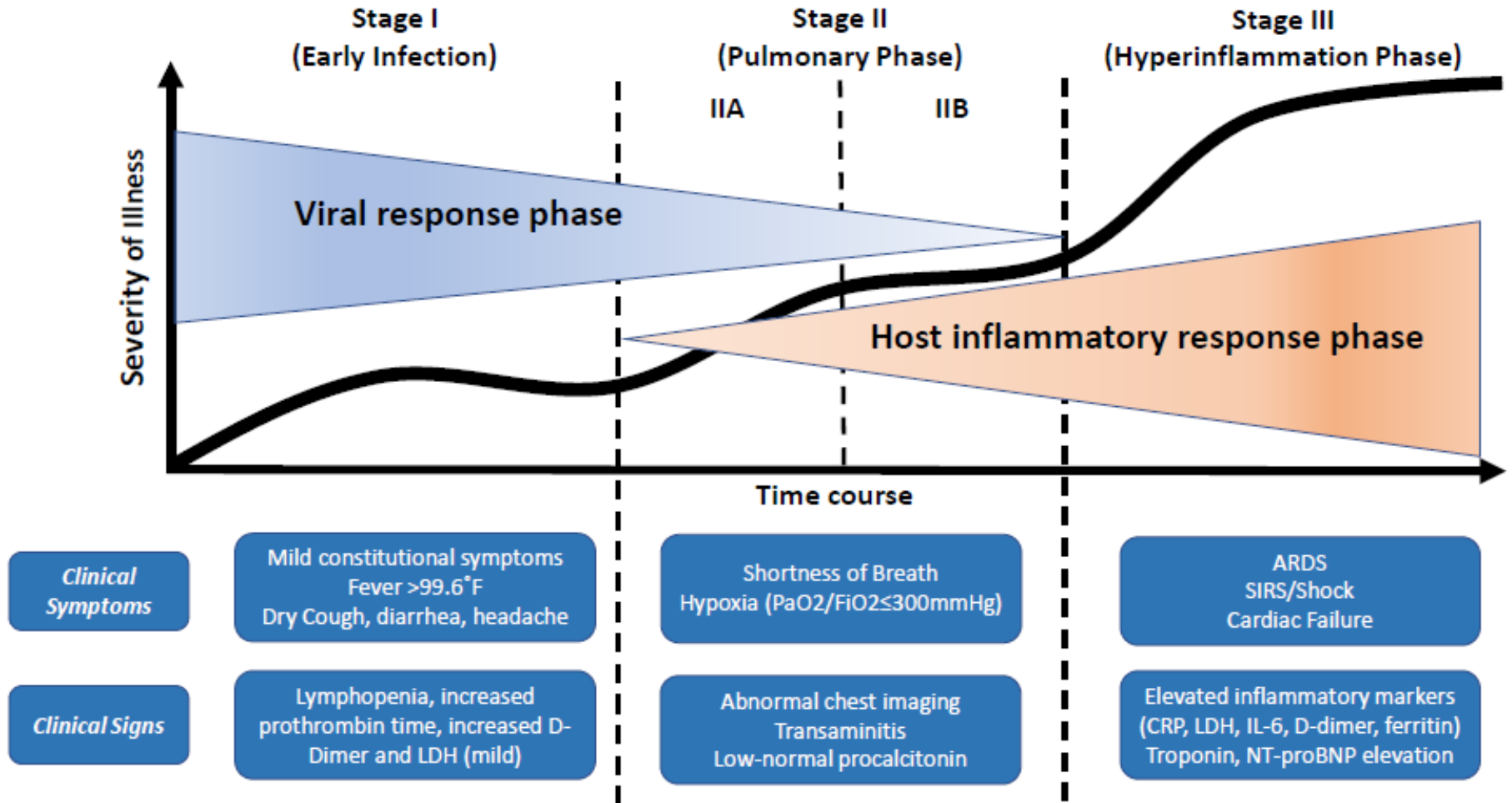
Colapso cardiovascular

Miocardite

Acometimento endothelial vasculite “like”

Disfunção orgânica múltipla

Estágios Evolutivos da COVID-19



***Marcadores Inflamatórios da
“Tempestade de Citocinas”
Associados a Pior Prognóstico
na COVID-19***

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Age, years	56.0 (46.0–67.0)	69.0 (63.0–76.0)	52.0 (45.0–58.0)	<0.0001
Sex	0.15
Female	72 (38%)	16 (30%)	56 (41%)	..
Male	119 (62%)	38 (70%)	81 (59%)	..
Exposure history	73 (38%)	14 (26%)	59 (43%)	0.028
Current smoker	11 (6%)	5 (9%)	6 (4%)	0.21
Comorbidity	91 (48%)	36 (67%)	55 (40%)	0.0010
Hypertension	58 (30%)	26 (48%)	32 (23%)	0.0008
Diabetes	36 (19%)	17 (31%)	19 (14%)	0.0051
Coronary heart disease	15 (8%)	13 (24%)	2 (1%)	<0.0001
Chronic obstructive lung disease	6 (3%)	4 (7%)	2 (1%)	0.047
Carcinoma	2 (1%)	0	2 (1%)	0.37
Chronic kidney disease	2 (1%)	2 (4%)	0	0.024
Other	22 (12%)	11 (20%)	11 (8%)	0.016

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Respiratory rate >24 breaths per min	56 (29%)	34 (63%)	22 (16%)	<0.0001
Pulse \geq 125 beats per min	2 (1%)	2 (4%)	0	0.024
Systolic blood pressure <90 mm Hg	1 (1%)	0	1 (1%)	0.53
Fever (temperature \geq 37.3°C)	180 (94%)	51 (94%)	129 (94%)	0.94
Cough	151 (79%)	39 (72%)	112 (82%)	0.15
Sputum	44 (23%)	14 (26%)	30 (22%)	0.55
Myalgia	29 (15%)	8 (15%)	21 (15%)	0.93
Fatigue	44 (23%)	15 (28%)	29 (21%)	0.33
Diarrhoea	9 (5%)	2 (4%)	7 (5%)	0.67
Nausea or vomiting	7 (4%)	3 (6%)	4 (3%)	0.40

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
SOFA score	2.0 (1.0-4.0)	4.5 (4.0-6.0)	1.0 (1.0-2.0)	<0.0001
qSOFA score	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	<0.0001
CURB-65 score	0.0 (0.0-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.0 (0.0-1.0)	<0.0001
0-1	141/188 (75%)	16 (30%)	125/134 (93%)	<0.0001*
2	32/188 (17%)	23 (43%)	9/134 (7%)	..
3-5	15/188 (8%)	15 (28%)	0/134	..
Disease severity status	<0.0001
General	72 (38%)	0	72 (53%)	..
Severe	66 (35%)	12 (22%)	54 (39%)	..
Critical	53 (28%)	42 (78%)	11 (8%)	..
Time from illness onset to hospital admission, days	11.0 (8.0-14.0)	11.0 (8.0-15.0)	11.0 (8.0-13.0)	0.53

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Laboratory findings				
White blood cell count, × 10 ⁹ per L	6.2 (4.5–9.5)	9.8 (6.9–13.9)	5.2 (4.3–7.7)	<0.0001
<4	32 (17%)	5 (9%)	27 (20%)	<0.0001*
4–10	119 (62%)	24 (44%)	95 (69%)	..
>10	40 (21%)	25 (46%)	15 (11%)	..
Lymphocyte count, × 10 ⁹ per L	1.0 (0.6–1.3)	0.6 (0.5–0.8)	1.1 (0.8–1.5)	<0.0001
<0.8	77 (40%)	41 (76%)	36 (26%)	<0.0001
Haemoglobin, g/L	128.0 (119.0–140.0)	126.0 (115.0–138.0)	128.0 (120.0–140.0)	0.30

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
(Continued from previous page)				
Anaemia	29 (15%)	14 (26%)	15 (11%)	0.0094
Platelet count, $\times 10^9$ per L	206.0 (155.0–262.0)	165.5 (107.0–229.0)	220.0 (168.0–271.0)	<0.0001
<100	13 (7%)	11 (20%)	2 (1%)	<0.0001
Albumin, g/L	32.3 (29.1–35.8)	29.1 (26.5–31.3)	33.6 (30.6–36.4)	<0.0001
ALT, U/L	30.0 (17.0–46.0)	40.0 (24.0–51.0)	27.0 (15.0–40.0)	0.0050
>40	59/189 (31%)	26 (48%)	33/135 (24%)	0.0015
Creatinine >133 μ mol/L	8/186 (4%)	5 (9%)	3/132 (2%)	0.045
Lactate dehydrogenase, U/L	300.0 (234.0–407.0)	521.0 (363.0–669.0)	253.5 (219.0–318.0)	<0.0001
>245	123/184 (67%)	53 (98%)	70/130(54%)	<0.0001
Creatine kinase, U/L	21.5 (13.0–72.4)	39.0 (19.5–151.0)	18.0 (12.5–52.1)	0.0010
>185	22/168 (13%)	11/52 (21%)	11/116 (9%)	0.038
High-sensitivity cardiac troponin I, pg/mL	4.1 (2.0–14.1)	22.2 (5.6–83.1)	3.0 (1.1–5.5)	<0.0001
>28	24/145 (17%)	23/50 (46%)	1/95 (1%)	<0.0001
Prothrombin time, s	11.6 (10.6–13.0)	12.1 (11.2–13.7)	11.4 (10.4–12.6)	0.0004
<16	171/182 (94%)	47 (87%)	124/128 (97%)	0.016*
≥ 16	11/182 (6%)	7 (13%)	4/128 (3%)	..

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
D-dimer, µg/mL	0.8 (0.4-3.2)	5.2 (1.5-21.1)	0.6 (0.3-1.0)	<0.0001
≤0.5	55/172 (32%)	4 (7%)	51/118 (43%)	<0.0001*
>0.5 to ≤1	45/172 (26%)	6 (11%)	39/118 (33%)	..
>1	72/172 (42%)	44 (81%)	28/118 (24%)	..
Serum ferritin, µg/L	722.0 (377.2-1435.3)	1435.3 (728.9-2000.0)	503.2 (264.0-921.5)	<0.0001
>300	102/128 (80%)	44/46 (96%)	58/82 (71%)	0.0008
IL-6, pg/mL	7.4 (5.3-10.8)	11.0 (7.5-14.4)	6.3 (5.0-7.9)	<0.0001
Procalcitonin, ng/mL	0.1 (0.1-0.1)	0.1 (0.1-0.5)	0.1 (0.1-0.1)	<0.0001
<0.1	114/164 (70%)	19/51 (37%)	95/113 (84%)	<0.0001*
≥0.1 to <0.25	30/164 (18%)	16/51 (31%)	14/113 (12%)	..
≥0.25 to <0.5	6/164 (4%)	3/51 (6%)	3/113 (3%)	..
≥0.5	14/164 (9%)	13/51 (25%)	1/113 (1%)	..

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Imaging features				
Consolidation	112 (59%)	40 (74%)	72 (53%)	0.0065
Ground-glass opacity	136 (71%)	44 (81%)	92 (67%)	0.049
Bilateral pulmonary infiltration	143 (75%)	45 (83%)	98 (72%)	0.090

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Treatments*				
Antibiotics	181 (95%)	53 (98%)	128 (93%)	0.15
Antiviral treatment	41 (21%)	12 (22%)	29 (21%)	0.87
Corticosteroids	57 (30%)	26 (48%)	31 (23%)	0.0005
Intravenous immunoglobulin	46 (24%)	36 (67%)	10 (7%)	<0.0001
High-flow nasal cannula oxygen therapy	41 (21%)	33 (61%)	8 (6%)	<0.0001
Non-invasive mechanical ventilation	26 (14%)	24 (44%)	2 (1%)	<0.0001
Invasive mechanical ventilation	32 (17%)	31 (57%)	1 (1%)	<0.0001
ECMO	3 (2%)	3 (6%)	0	0.0054
Renal replacement therapy	10 (5%)	10 (19%)	0	<0.0001

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
Outcomes				
Sepsis	112 (59%)	54 (100%)	58 (42%)	<0.0001
Respiratory failure	103 (54%)	53 (98%)	50 (36%)	<0.0001
ARDS	59 (31%)	50 (93%)	9 (7%)	<0.0001
Heart failure	44 (23%)	28 (52%)	16 (12%)	<0.0001
Septic shock	38 (20%)	38 (70%)	0	<0.0001
Coagulopathy	37 (19%)	27 (50%)	10 (7%)	<0.0001
Acute cardiac injury	33 (17%)	32 (59%)	1 (1%)	<0.0001
Acute kidney injury	28 (15%)	27 (50%)	1 (1%)	<0.0001
Secondary infection	28 (15%)	27 (50%)	1 (1%)	<0.0001
Hypoproteinaemia	22 (12%)	20 (37%)	2 (1%)	<0.0001
Acidosis	17 (9%)	16 (30%)	1 (1%)	<0.0001

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

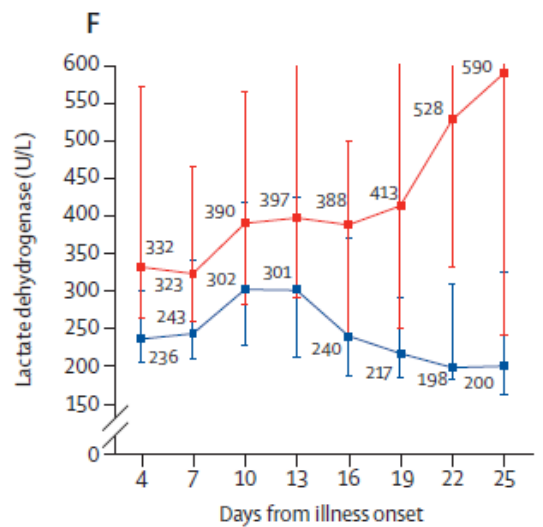
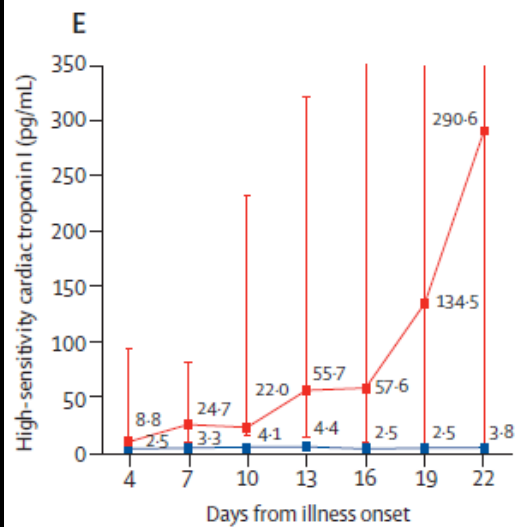
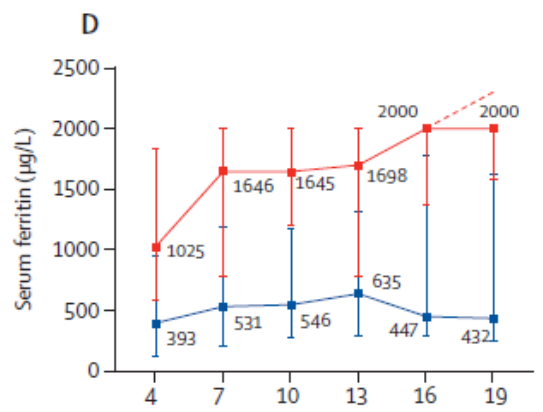
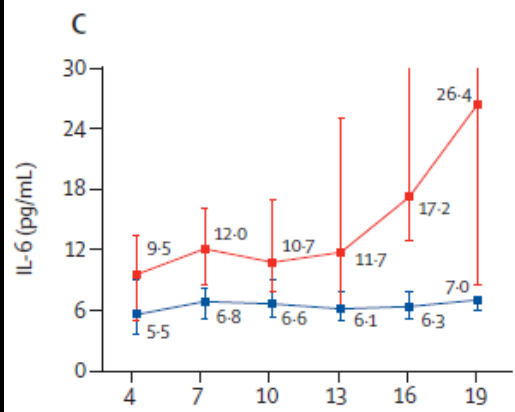
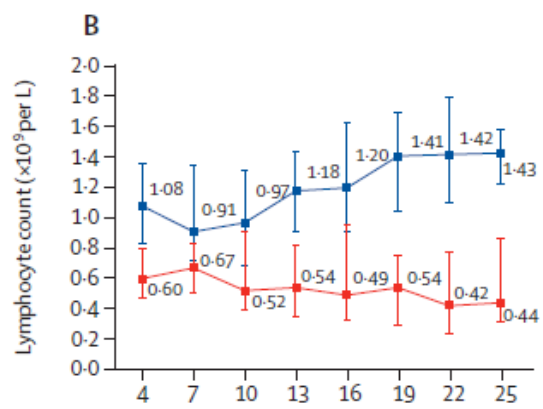
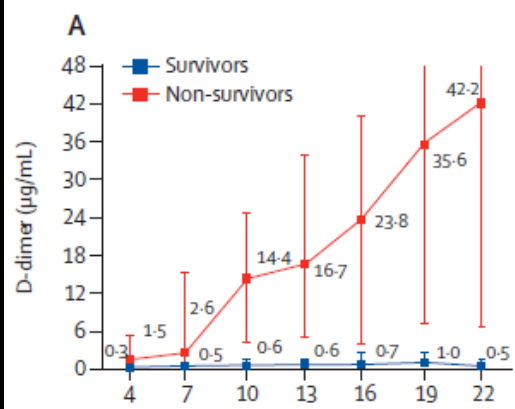
	Total (n=191)	Non-survivor (n=54)	Survivor (n=137)	p value
Demographics and clinical characteristics				
ICU admission	50 (26%)	39 (72%)	11 (8%)	<0.0001
ICU length of stay, days	8.0 (4.0-12.0)	8.0 (4.0-12.0)	7.0 (2.0-9.0)	0.41
Hospital length of stay, days	11.0 (7.0-14.0)	7.5 (5.0-11.0)	12.0 (9.0-15.0)	<0.0001
Time from illness onset to fever, days	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.16
Time from illness onset to cough, days	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-4.0)	0.30
Time from illness onset to dyspnoea, days	7.0 (4.0-9.0)	7.0 (4.0-10.0)	7.0 (4.0-9.0)	0.51
Time from illness onset to sepsis, days	9.0 (7.0-13.0)	10.0 (7.0-14.0)	9.0 (7.0-12.0)	0.22
Time from illness onset to ARDS, days	12.0 (8.0-15.0)	12.0 (8.0-15.0)	10.0 (8.0-13.0)	0.65
Time from illness onset to ICU admission, days	12.0 (8.0-15.0)	12.0 (8.0-15.0)	11.5 (8.0-14.0)	0.88
Time from illness onset to corticosteroids treatment, days	12.0 (10.0-16.0)	13.0 (10.0-17.0)	12.0 (10.0-15.0)	0.55
Time from illness onset to death or discharge, days	21.0 (17.0-25.0)	18.5 (15.0-22.0)	22.0 (18.0-25.0)	0.0003
Duration of viral shedding after COVID-19 onset, days	20.0 (16.0-23.0)	18.5 (15.0-22.0)†	20.0 (17.0-24.0)	0.024

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

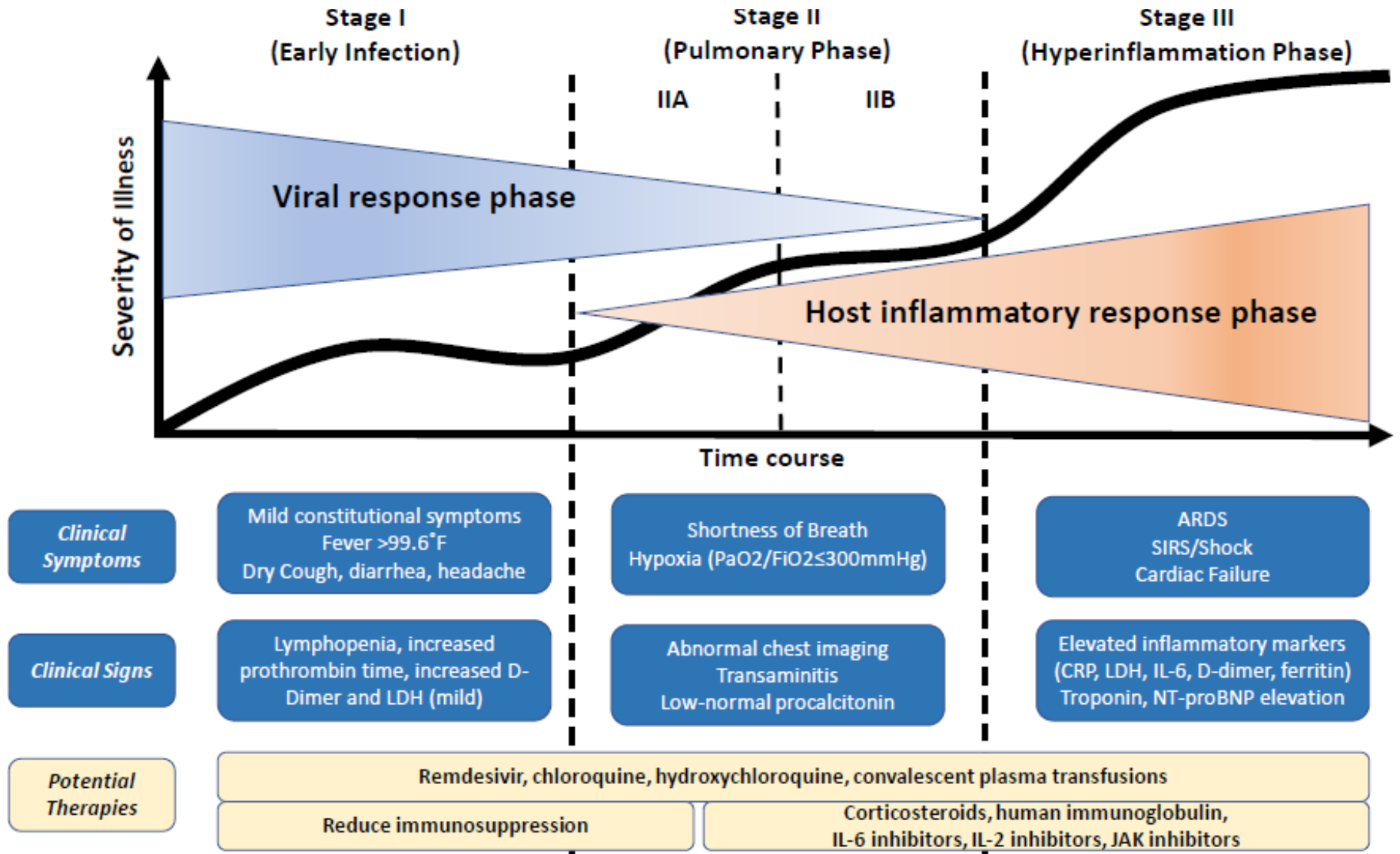
	Univariable OR (95% CI)	p value	Multivariable OR (95% CI)	p value
D-dimer, $\mu\text{g/mL}$				
≤ 0.5	1 (ref)	..	1 (ref)	..
> 0.5	1.96 (0.52-7.43)	0.32	2.14 (0.21-21.39)	0.52
> 1	20.04 (6.52-61.56)	< 0.0001	18.42 (2.64-128.55)	0.0033
Prothrombin time, s				
< 16	1 (ref)
≥ 16	4.62 (1.29-16.50)	0.019
Serum ferritin, $\mu\text{g/L}$				
≤ 300	1 (ref)
> 300	9.10 (2.04-40.58)	0.0038
IL-6, pg/mL^*	1.12 (1.03-1.23)	0.0080
Procalcitonin, ng/mL^*	13.75 (1.81-104.40)	0.011

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

	Univariable OR (95% CI)	p value	Multivariable OR (95% CI)	p value
(Continued from previous column)				
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$				
≤ 133	1 (ref)
> 133	4.39 (1.01-19.06)	0.048
Lactate dehydrogenase, U/L				
≤ 245	1 (ref)
> 245	45.43 (6.10-338.44)	0.0002
Creatine kinase, U/L				
≤ 185	1 (ref)
> 185	2.56 (1.03-6.36)	0.043
High-sensitivity cardiac troponin I, pg/mL				
≤ 28	1 (ref)
> 28	80.07 (10.34-620.36)	< 0.0001



Intervenções terapêuticas na Covid-19

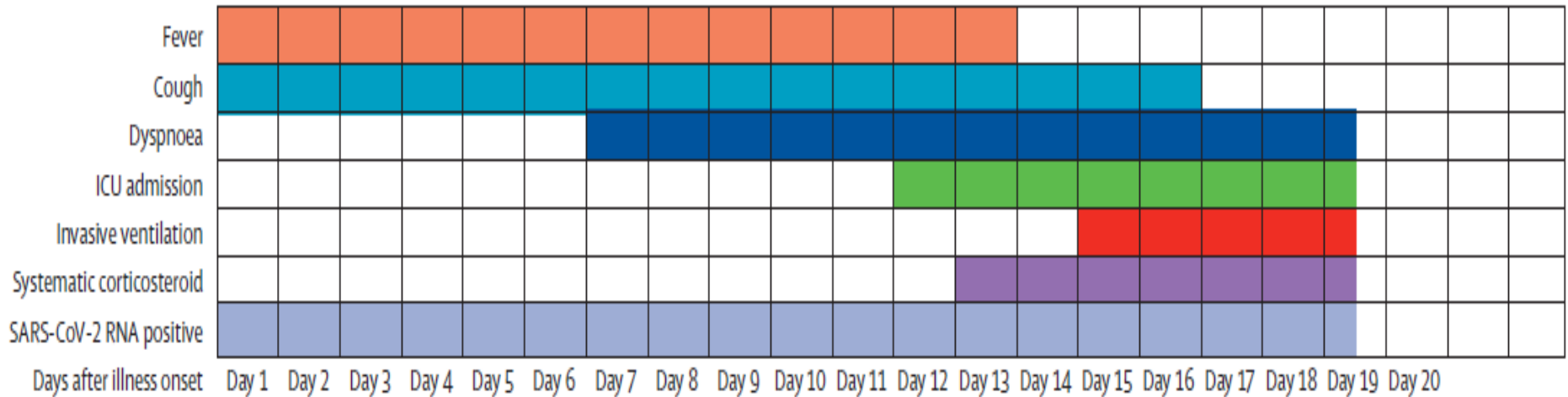


Covid-19 — Navigating the Uncharted

For example, Li et al. report a mean interval of 9.1 to 12.5 days between the onset of illness and hospitalization. This finding of a delay in the progression to serious disease may be telling us something important about the pathogenesis of this new virus and may provide a unique window of opportunity for intervention. Achieving a

Intervenções terapêuticas na Covid-19

Non-survivors



Sepsis

ARDS

Acute kidney injury
Acute cardiac injury

Secondary infection

Death

**Tratamento precoce
HCQ/CQ+Azitromicina
Grupo de risco para
complicações**

**Tratamento tardio unidade de internação ou CTI
HCQ/CQ+Azitromicina
Corticóide na “tempestade de citocinas” (marcadores)
Dimero D \geq 3.000 aumentar a dose de Heparina**

***Protocolo de Tratamento para COVID-19
em Pacientes Hospitalizados***

Protocolo de Tratamento em Pacientes Hospitalizados COVID-19

- Paciente à admissão no PA com quadro gripal nos últimos dias com:

. Febre, tosse, mialgia, dor de garganta, cefaléia, náuseas, diarreia, anosmia

- Se associar a:

dispneia de início nos últimos dias no repouso ou aos esforços, taquipnéia com frequência respiratória ≥ 24 irpm, batimento de asas do nariz, sinais de esforço respiratório, hipoxemia ($SpO_2 < 90-93\%$ em ar ambiente)

- Internar como provável COVID-19

- Realizar PCR-RT em swab oronasal

Protocolo de Tratamento em Pacientes Hospitalizados COVID-19

Exames admissionais ideais, se possível:

Tomografia computadorizada de tórax sem contraste, proteína C reativa, potássio, sódio, magnésio, cálcio, glicose, hemograma, uréia, creatinina, TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, LDH, gasometria arterial, dímero D, troponina ultrasensível , ferritina, e ECG

Exames admissionais imprescindíveis:

RX de tórax PA e perfil, proteína C reativa, potássio, sódio, magnésio, cálcio, glicose, hemograma, uréia, creatinina, e ECG

Protocolo de Tratamento em Pacientes Hospitalizados COVID-19

Após avaliação clínica, laboratorial e radiológica

Se SpO₂ < 90% está indicado oxigênio por cateter nasal até 5 L/min

Objetivar SpO₂ de 92 a 96%, se necessário usar máscara com reservatório

Evitar sistema de Venturi

Evitar cânula de alto fluxo nasal

Evitar micronebulização

Evitar ventilação não invasiva

Iniciar Oseltamivir 75 mg BID por 5 dias

Iniciar Ceftriaxone ou Amoxicilina/Clavulanato nas primeiras 4 horas

Evitar quinolonas devido risco de interação com Hidroxicloroquina/Cloroquina

Protocolo de Tratamento em Pacientes Hospitalizados COVID-19

- Identificar contra-indicações ao uso de HCQ/CQ + Azitromicina***
- Avaliar retirada de drogas com probabilidade de aumento do intervalo QT corrigido***
- Preencher escore para risco de complicações com uso de HCQ/CQ e Azitromicina***
- Fazer ECG com medida do Intervalo QTc***
- ECG inicial com QT corrigido < 450 mseg e escore de baixo risco ≤ 6 pontos:***
 - . apto a iniciar HCQ/CQ +Azitromicina***
- Assinar termo de consentimento livre e esclarecido***
- ECG após 48 horas com QT corrigido > 500 mseg ou aumento > 60 mseg:***
 - . suspender HCQ/CQ +Azitromicina***

Contra-indicações para uso da CQ/HCQ + Azitromicina

- 1. Com histórico conhecido de arritmia cardíaca (ou síndrome de prolongamento Qtc)***
- 2. Com função hepática significativamente anormal (Child Pugh C)***
- 3. Necessidade de tratamento com diálise, ou $GFR \leq 30$ mL/min/1,73 m²;***
- 4. Miastenia gravis***
- 5. Porfíria***
- 5. Indivíduos com hipersensibilidade a CQ/HCQ***
- 6. Em mulheres com teste de gravidez positivo***
- 7. Idade ≤ 18 anos***
- 8. Não consentimento do uso dos medicamentos***

Segurança Cardiológica para uso da CQ/HCQ + Azitromicina

Escore de Risco para aumento Qtc induzido por droga

Fatores de risco	Pontos
Idade \geq 68 anos	1
Sexo feminino	1
Diurético de alça	1
Potássio sérico \leq 3,5 mEq/L	2
Qtc admissão \geq 450 ms	2
Infarto agudo miocárdio	2
\geq 2 drogas que aumentem Qtc	3
Sepse	3
Insuficiência cardíaca	3
1 droga que aumente Qtc	3
Escore máximo de risco	21

Baixo risco \leq 6 pontos

Moderado risco 7 a 10 pontos

Alto risco \geq 11 pontos

Tabela 2 - Lista de medicações a serem evitadas (em vermelho e laranja)

	Alto risco	Moderado risco	Baixo risco ou NC
Antiarrítmicos	Amiodarona Sotalol	Propafenona	Lidocaina Propranolol Sulfato Mg Isoproterenol
Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina Levomepromazine	Risperidona Quetiapina Prometazina Olanzapina	Benzodiazepínico
Sedativos	Propofol	Dexmedetomidina	Midazolam Fentanil
Antieméticos e pró-cinéticos	Ondasentrone Domperidona Bromoprida Cisaprida	Cimetidina Granisetrona Metoclopramida	Dimenidrato
Antibióticos	Quinolonas	Piperaciclina- tazobactam Sulfametoxazole- trimetropim	Teicoplanida Vancomicina
Antifúngicos	Fluconazol	Anfotericina Itraconazol Voriconazol	
IBP		Pantoprazol Omeprazol Esomeprazol Lanzoprazol	
Antialérgicos		Prometazina Hidroxizina Difenidramina	Fexofenadina Loratadina
Pandemia	Cloroquina Azitromicina		Oseltamivir
Broncodilatadores		Salbutamol Fenoterol Formoterol Terbutalina	
Anticolinesterásicos	Donepezila	Galantamina	
Antidepressivos	Citalopram Escitalopram	Fluoxetina Paroxetina Mirtazapina Tricíclicos Sertralina Venlafaxina	
Outros	Cilostazol Metadona Tramadol	Loperamida	Fenitoína
Cuidados especiais Diuréticos			Cuidados com espoliação de eletrólitos

NC – Não classificada, ou seja, sem evidência de prolongar o intervalo QT com base nos estudos publicados.

Segurança Cardiológica para uso da CQ/HCQ + Azitromicina

ECG basal de 12 derivações com medida de intervalo QTc.

- Se $< 450\text{ms}$ – Liberado para o uso;
- Se $450\text{ms}-470\text{ms}$ – Cautela no uso, ou somente em regime hospitalar;
- Se $>470\text{ms} <500\text{ms}$ – Evitar o uso, ou somente em hospitalar com telemetria.
- Se $> 500\text{ms}$ – Evitar o uso. Considerar risco/benefício.

Hidroxicloroquina ou Cloroquina + Azitromicina em Pacientes Hospitalizados

- Azitromicina durante 5 dias

. 500 mg no dia 1 e 250 mg do dia 2 a 5

- Não há consenso sobre o tempo de uso da HCQ/CQ, sugerimos o seguinte:

- Hidroxicloroquina ou Cloroquina com qualquer dos esquemas abaixo, por 5 a 10 dias

Hidroxicloroquina 400 mg BID no dia 1 e 200 mg TID do dia 2 a 10 ou 2 a 5

ou

Hidroxicloroquina 400 mg BID no dia 1 e 200 mg BID do dia 2 a 10 ou 2 a 5

ou

Cloroquina 150 mg 3 comp BID no dia 1 e 150 mg 03 comp MID do dia 2 a 10 ou 2 a 5

ou

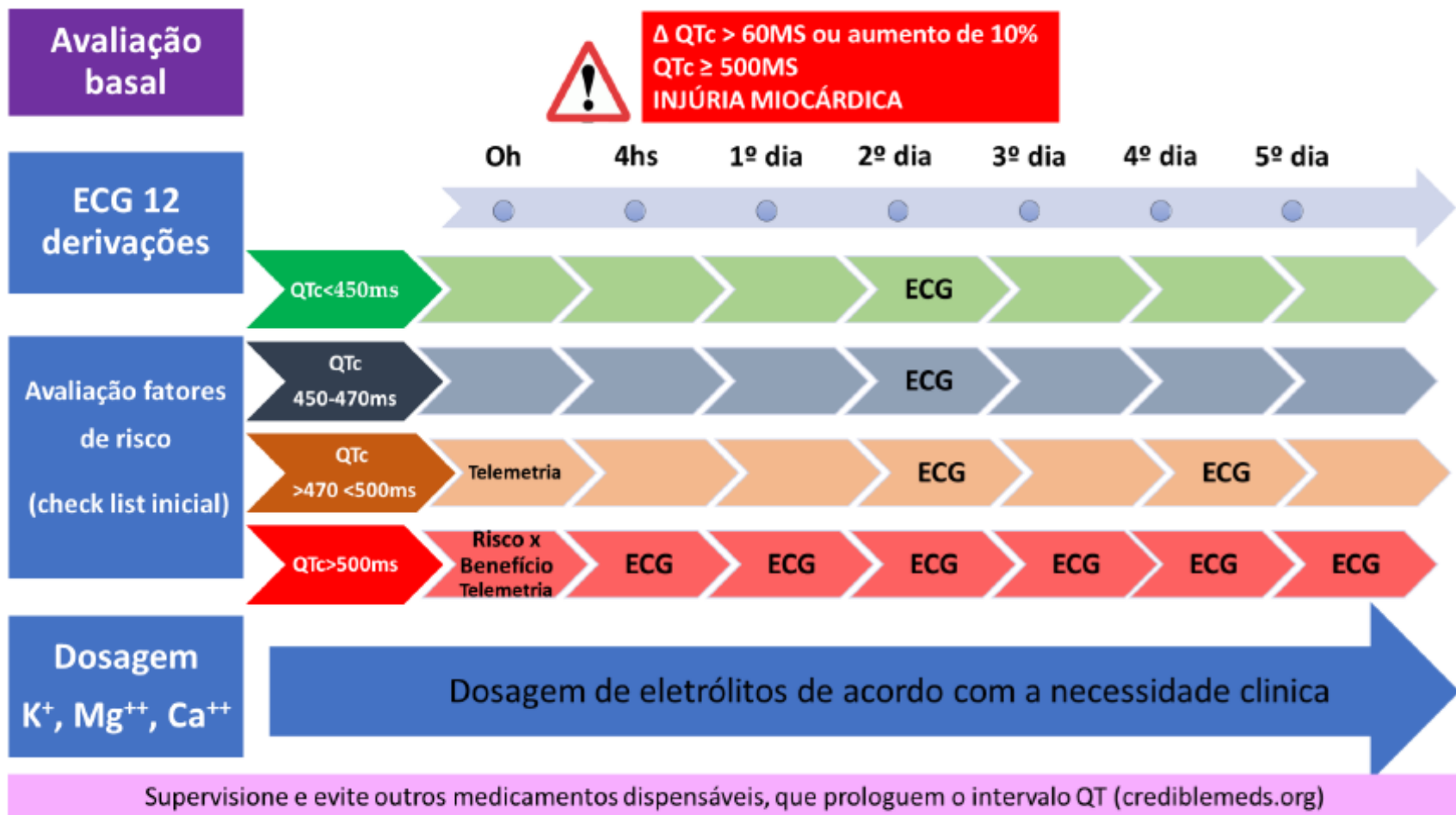
Cloroquina 250 mg 02 comp BID no dia 1 e 250 mg 01 comp BID do dia 2 a 10 ou 2 a 5

Monitorização Cardiológica para uso da CQ/HCQ + Azitromicina

ECG de controle para medidas de Intervalo QTc

- QTc < 450ms – no 2º dia
- QTc 450ms – 470ms – no 2º dia
- QTc >470 <500ms – no 2º dia e no 4º dia
- QTc > 500ms – Em 4 a 8 horas após a primeira dose e diariamente.

Algoritmo de Segurança Cardiológica para uso da CQ/HCQ + Azitromicina



***Protocolo para Diagnóstico e Tratamento
da Hiperinflamação Pulmonar e Sistêmica
secundária a
“Tempestade de Citocinas”
na COVID-19***

Como Identificar a Hiperinflamação da “Tempestade de Citocinas” na COVID-19

Identificar Subgrupo de Pacientes na Admissão Hospitalar

Marcadores inflamatórios para pior prognóstico

Dímero D $\geq 1.000 \mu\text{g/ml}$

Ferritina $> 300 \mu\text{g/ml}$

Proteína C Reativa $> 100 \text{ mg/L}$ ou com aumento 12 a 48 horas pós admissão

Linfopenia $< 800/\text{mm}^3$

LDH $> 245 \text{ U/L}$

Troponina $> 0,028 \text{ ng/ml}$

TC de tórax com acometimento característico do parênquima pulmonar $> 25\%$

Plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$

Protocolo para Tratamento da “Tempestade de Citocinas” na COVID-19

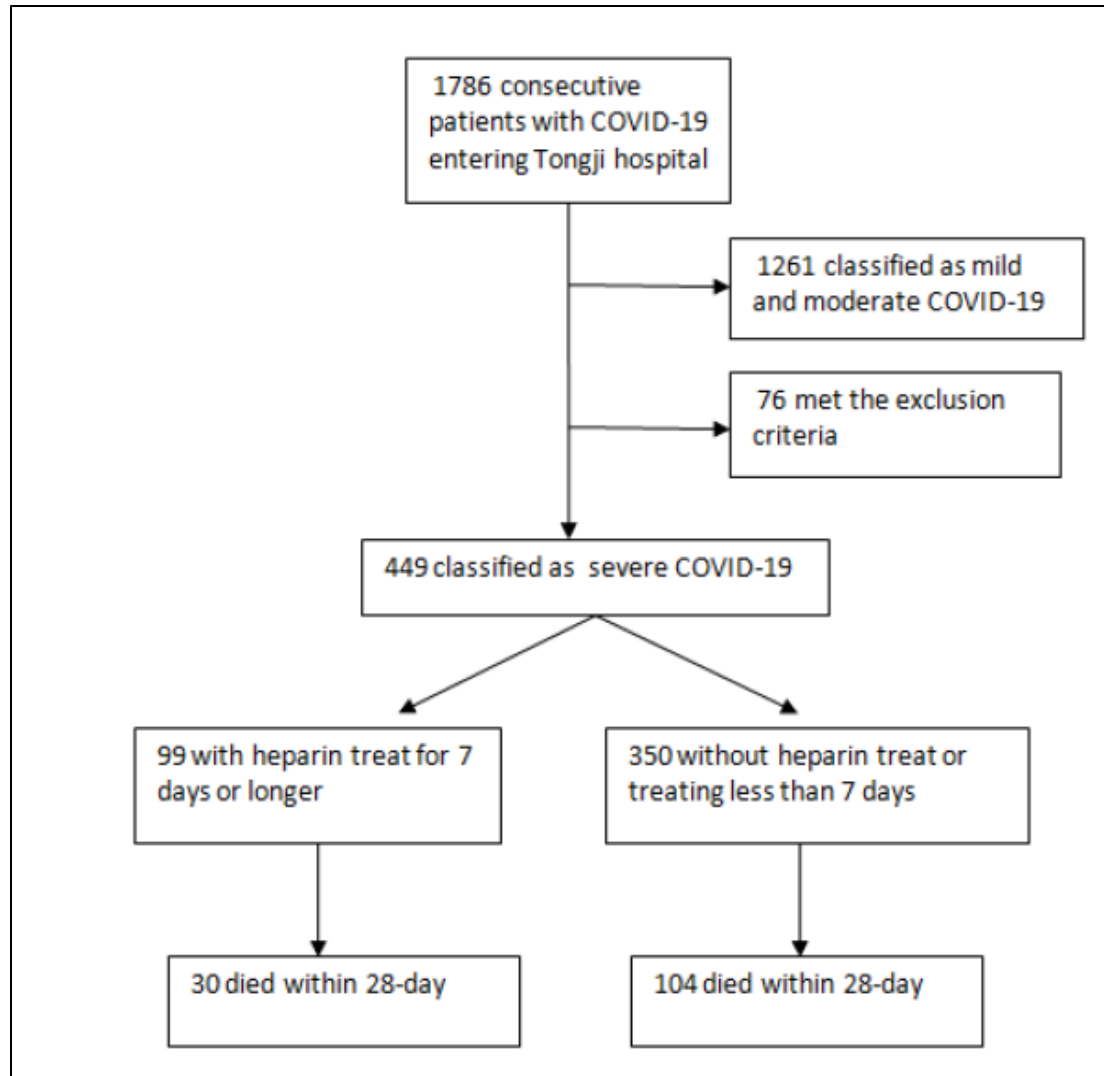
- Presença de um ou mais marcadores inflamatórios de pior prognóstico***
- Iniciar corticóide para conter a resposta inflamatória e disfunção orgânica múltipla***
- Idealmente 12 a 24 horas após início HCQ + Azitromicina para redução da replicação viral***
- Esquemas propostos:***
 - 1) - Metilprednisolona EV dose de 1 mg/kg/dia***
 - . geralmente 80 mg ao dia MID ou 40 mg BID nos primeiros 5 a 7 dias***
 - 2) - Dexametasona EV***
 - . 8 a 16 mg ao dia nos primeiros 5 a 7 dias***

Monitorização do Uso de Corticoterapia no Tratamento da COVID-19

- Atenção permanente para infecção bacteriana secundária***
- Monitorizar resposta ao tratamento através de melhora clínica e laboratorial***
- Critérios laboratoriais de resposta ao tratamento:***
 - . redução da proteína C reativa (ideal repetir diariamente até normalizar)***
 - . redução dímero D (repetir após 3 dias)***
 - . redução LDH (repetir após 3 dias)***
- Devido aos riscos do uso de corticóide, monitorizar:***
 - . Glicemia, potássio***
 - . Retenção hídrica (avaliar diurético, se significativa)***

Protocolo de Uso da Heparina na COVID-19

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy



Escore SIC – Coagulopatia Induzida por Sepsis

Table 1 ISTH SIC scoring system

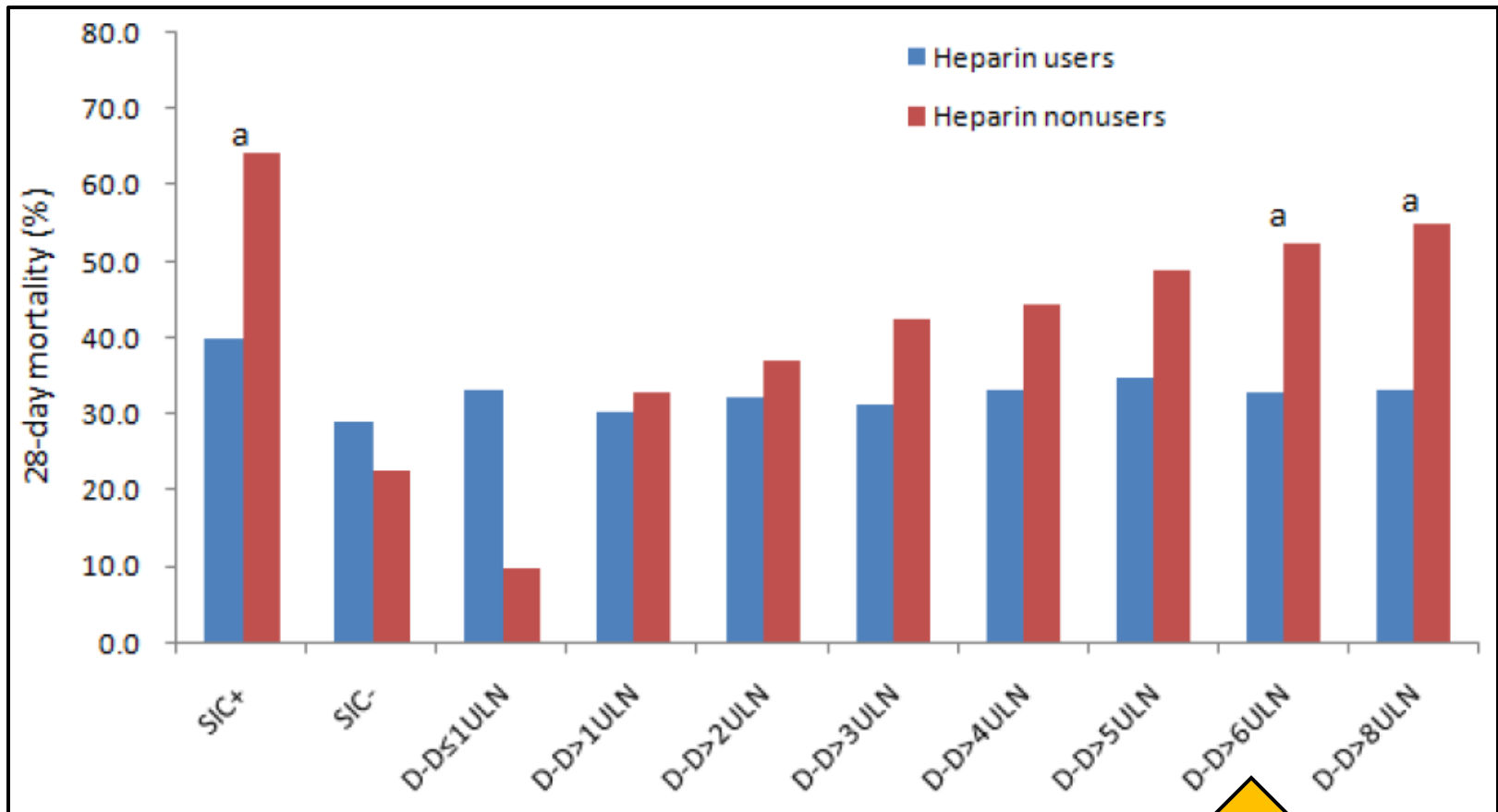
Item	Score	Range
Platelet count ($\times 10^9/L$)	1	100-150
	2	<100
PT -INR	1	1.2-1.4
	2	>1.4
SOFA score	1	1
	2	≥ 2
Total score for SIC	≥ 4	

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy

Table 2 Clinical and coagulation characteristics of patients being classified as severe COVID-19

Parameters	Normal range	Total (n=449)	Survivors (n=315)	Non-survivors (n=134)	P values
Age (years)		65.1 ± 12.0	63.7 ± 12.2	68.7 ± 11.4	<0.001
Sex ratio (male/female)		268/181	178/137	90/44	0.036
With underlying diseases		272 (60.6%)	181 (57.5%)	91 (67.9%)	0.136
Receiving heparin		99 (22.0%)	69 (21.9%)	30 (22.4%)	0.910
Meeting SIC criteria		97 (21.6%)	42 (13.3%)	55 (41.0%)	<0.001
Coagulation parameters					
PT (sec)	11.5-14.5	15.2 ± 5.0	14.6 ± 2.1	16.5 ± 8.4	<0.001
Platelet count (× 10 ⁹ /L)	125-350	215 ± 100	231 ± 99	178 ± 92	<0.001
D-dimer (ug/mL)	<0.5	1.94 (0.90-9.44)	1.47 (0.78-4.16)	4.70 (1.42-21.00)	<0.001

Quando anticoagular o paciente na COVID-19



Dímero D ≥ 3.000 µg/ml

Protocolo para uso de Heparina na COVID-19

- ***Evitar uso de heparina se plaquetopenia $\leq 70.000/\text{mm}^3$***
- ***Para todos pacientes recomenda-se uso profilático nos seguintes esquemas:***
 - 1) - ***Enoxaparina 40 mg MID via subcutânea***
ou
 - 2) - ***Heparina não fracionada 5.000 UI BID via subcutânea***
- ***Na presença de um dos seguintes marcadores:***
 - . ***Dímero D $\geq 3.000 \mu\text{g/ml}$***
 - . ***Escore SIC ≥ 4***
- ***Aumentar a dose, seguindo os seguintes esquemas:***
 - 1) - ***Enoxaparina 60 mg/dia via subcutânea***
ou
 - 2) - ***Heparina não fracionada 5.000 UI TID via subcutânea***

Uso da Heparina no paciente com COVID-19

- Estudos de necrópsia têm observado a presença de “trombose in situ” nos vasos pulmonares, além de predisposição a tromboembolismo pulmonar***
- Assim, pacientes com hipoxemia mais grave, ou naqueles em ventilação mecânica, se houver mudança abrupta na hipoxemia ou na hemodinâmica: avaliar Ecocardiograma para suspeita de disfunção de VD e hipertensão pulmonar e excluir tromboembolismo pulmonar***