



Protocolo institucional Manejo do paciente internado na enfermaria com COVID-19

13 de abril de 2020

(2ª versão)

Este protocolo será atualizado periodicamente conforme surjam novas evidências científicas ou pela necessidade de modificação nas práticas clínicas aqui discutidas.

Sugere-se que não seja impresso, e que seja consultado on-line (<https://www.hc.unicamp.br>), sempre buscando-se a versão mais recente e atualizada.

Hospital de Clínicas - HC

Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

Protocolo enfermagem COVID-19

Hospital de Clínicas - HC

Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

13 de abril de 2020

(2ª versão)

Este protocolo será atualizado periodicamente conforme surjam novas evidências científicas ou necessidade de modificação nas práticas clínicas aqui discutidas.

GRUPO DE TRABALHO

Coordenação

Profª. Drª. Mônica Corso Pereira

Equipe médica

Profa. Drª. Derli Conceição Munhoz

Prof. Dr. Erich Vinicius de Paula

Profª. Drª. Luciene de Oliveira Conterno

Prof. Dr. Luíz Cláudio Martins

Profª. Drª. Mariângela Ribeiro Resende

Prof. Dr. Plínio Trabasso

Profª. Drª. Simone Appenzeller

Prof. Dr. Thiago Martins Santos

Dr. Daniel Batista Munhoz

Dr. Daniel Franci

Drª. Elisa Donalisio Teixeira Mendes

Dr. Luis Felipe Bachur

Dr. Tiago de Araujo Guerra Grangeia

Equipe da enfermagem

Enfª. Mariana de Jesus Meszaros

Enf. Tiago Cristiano de Lima

Farmácia

Farmacêutica Andrea de Castro

Porto Mazzucca

Equipe da fisioterapia

Profª. Drª. Aline Maria Heidemann

Profª. Drª. Luciana Castilho de Figueiredo

Diagramação

Bruno de Jorge

Sumário

Introdução	4
Epidemiologia	4
Definições	6
Síndromes clínicas e avaliação da gravidade	7
Fatores de risco	9
Achados nos exames de imagem	10
Precauções	16
Riscos para a equipe de saúde	16
Manejo na enfermaria	21
Admissão na enfermaria	21
Considerações gerais	21
Exames iniciais	23
Manejo clínico na enfermaria	27
Antibioticoterapia	27
Trombopprofilaxia e manejo da coagulopatia	33
Manejo do broncoespasmo	36
Comorbidades e outras medicações	37
Manejo de intercorrências	38
Insuficiência respiratória aguda	38
Intubação orotraqueal	48
Hipotensão e choque	60
Critérios para suspensão da precaução de isolamento	74
Critérios para alta hospitalar	75
Notificação	77
Declaração de óbito	78
Particularidades de preenchimento da declaração de óbito	80
Referências bibliográficas	82
Anexo 1 - Cloroquina e Hidroxicloroquina na COVID-19	84

1. Introdução

Atenção

- Pacientes com síndrome gripal aguda são suspeitos para a COVID-19.
- A principal causa de internação é a pneumonia.
- Insuficiência respiratória e choque indicam internação em UTI.
- Identifique os fatores de risco para evolução para as formas graves da doença.

Epidemiologia

A atual pandemia é causada pela COVID-19, doença reconhecida com esse nome pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de fevereiro de 2020. Ela é causada por um coronavírus, que o Comitê Internacional de Taxonomia em Virose identificou na mesma data pela sigla SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*.

O primeiro caso sintomático da COVID-19 foi relatado em 08 de dezembro de 2019, em Wuhan, China. Desde então se espalhou para diversas outras províncias da China, para depois se propagar, da data atual, para quase 200 países.

A transmissão humana ocorre normalmente por contato, incluindo aqui a contaminação por gotículas na tosse, espirro e conversação. A transmissão por aerossóis, ocorre sobretudo no ambiente hospitalar por procedimentos como nebulização e manipulação da via aérea. Há ainda possibilidade de transmissão fecal-oral em pacientes com diarreia. Por isso a lavagem de mãos e a limpeza cuidadosa de todas as superfícies é fundamental.

O período de incubação médio é de 5 dias (1-20 dias) e é possível haver transmissão mesmo em períodos assintomáticos da doença,

embora o maior risco seja após o aparecimento dos sintomas. Estima-se que cada indivíduo infectado possa transmitir para outras 2 ou 3 pessoas (média 2,7). Nas fases iniciais de um surto, o número de casos tende a dobrar a cada 7 dias.

Dentre os pacientes que desenvolvem formas graves da doença, o tempo entre o início dos sintomas e o surgimento das manifestações graves varia entre 5 a 10 dias.

A maioria dos trabalhos já publicados indicam maior prevalência no sexo masculino (52 a 60% dos casos). Em até 40% das pessoas é possível identificar alguma comorbidade, sendo a hipertensão arterial a mais comum. Diabetes e outras doenças cardiovasculares vem na sequência.

A letalidade da doença é variável em cada país, com uma média de 3 a 4%. Deve-se salientar que muitos casos não são notificados nem confirmados, pois a maioria dos países ainda não realiza exames de “massa” ou em assintomáticos. Por isso se estima que o número real de casos possa ser de 5 a 30 vezes aquele que temos conhecimento hoje, o que indicaria uma letalidade menor do que a relatada acima. Independente disso, a letalidade aumenta progressivamente com a faixa etária:

Taxa de letalidade COVID-19 por faixa etária	
Faixa etária (anos)	Letalidade (%)
10-19	0,2
20-29	0,2
30-39	0,2
40-49	0,4
50-59	1,3
60-69	3,6
70-79	8
Acima de 80	14,8

Definições

Síndrome gripal aguda – de acordo com o Ministério da Saúde: “indivíduo que apresenta febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou dificuldade respiratória e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico”.

No atual contexto epidemiológico do nosso país, todo paciente com síndrome gripal aguda deve ser considerado suspeito para a COVID-19.

Pelo observado na análise das coortes com pacientes internados pela COVID-19 na China e Itália os **sintomas mais comuns** são :

- **Febre (50-90%)**
- **Tosse (70%)**
- **Dispneia (30-50%)**
- **Expectoração purulenta (30-50%)**
- **Mialgia (30 a 40%)**

Sintomas menos comuns: confusão mental (9%), cefaleia (8%), odinofagia (8%), rinorréia (5%), hemoptise (5%), dor torácica (3%), diarreia (2%), vômitos (1%).

Muitos pacientes com sintomas leves, que em geral se assemelham a uma gripe (e aí poderiam predominar os sintomas de vias aéreas superiores) acabam não sendo considerados nos trabalhos publicados. Também não há descrição precisa nos trabalhos se os pacientes que necessitaram de internação (em sua grande maioria pela pneumonia e suas complicações) haviam apresentado previamente sintomas em vias aéreas superiores.

Síndromes clínicas e avaliação da gravidade

Importante!

- Mais de 80% dos pacientes desenvolvem sintomas leves, chamada de doença não complicada.
- 15 a 20% terão sintomas mais graves que indicarão internação hospitalar, e aqui se incluem os pacientes com pneumonia (complicada ou sem complicações).
- Em 5% dos pacientes há necessidade de internação em UTI, em geral nas situações de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, sepse e choque séptico.

De forma adaptada à classificação proposta pela OMS, as definições das síndromes acima citadas são:

Classificação	Definição
Doença leve	
Doença não complicada	Quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispneia, sepse ou disfunção de órgãos. Os sinais e sintomas mais comuns são: febre, tosse, dificuldade para respirar, dor na garganta, congestão nasal, cefaleia, mal-estar e mialgia.
Doença moderada	
Pneumonia sem complicações	<ul style="list-style-type: none">• Infecção do trato respiratório inferior sem sinais de gravidade. Pode haver queixa de dispneia e alteração de alguns sinais vitais, mas não há sinais de choque nem insuficiência respiratória• Aqui também inclui pacientes com co-morbidades “descompensadas”, como doenças cardíacas, asma, DPOC, diabetes mellitus e pacientes imunossuprimidos.

Doença grave	
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	<p>Clinicamente, deve ser considerada logo na admissão quando há infecção do trato respiratório inferior com algum dos seguintes sinais de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória ≥ 24 irpm • $SpO_2 \leq 93\%$ em ar ambiente • Presença de sinais de desconforto respiratório <p>Também pode ser utilizada a definição clássica, em paciente já sob cuidados médicos:</p> <p>Insuficiência respiratória aguda +</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterações radiológicas (opacidades bilaterais, atelectasia lobar/pulmonar ou nódulos); • Edema pulmonar não explicado por insuficiência cardíaca ou hiper-hidratação • Classificação da lesão pulmonar aguda (relação PaO_2/FiO_2): <ul style="list-style-type: none"> ○ 200-300 = leve; ○ 100-200 = moderada, ○ <100 = grave.
Choque (na maior parte das vezes será séptico)	<p>Presença de disfunção orgânica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; • Alteração do nível de consciência • Oligúria • Taquicardia • Alteração em extremidades • Hipotensão

Gravidade da apresentação x local de tratamento

- **Doença leve:** em geral não necessita de internação hospitalar imediata. Ocasionalmente, nesse grupo, pode-se realizar uma avaliação inicial em pacientes imunossuprimidos (transplantados, neoplasia, uso de imunossupressores) com exames laboratoriais e radiológicos para definir a necessidade de internação.
- **Doença moderada:** pacientes geralmente devem ser internados em enfermaria.
- **Doença grave:** os pacientes devem ser internados preferencialmente em UTI.

Fique atento!

Fundamental reconhecer sinais de desconforto respiratório, insuficiência respiratória e choque em pacientes com COVID-19 (suspeita ou confirmada).

Fatores de risco

Embora a maioria dos pacientes apresenta manifestações leves da doença, deve-se ficar atento para condições e fatores que aumentam o risco de complicações, como SARA, sepse, choque e óbito.

Esses fatores podem ser obtidos na história clínica, exame físico ou mesmo através de exames laboratoriais. A tabela abaixo resume os principais fatores de risco para quadros graves.

Fatores de risco para apresentação clínica grave – COVID-19		
História clínica	Exame físico	Laboratoriais
<ul style="list-style-type: none">- Idade acima de 64 anos- Hipertensão arterial- Diabetes mellitus- Cardiopatias- Neoplasia- Doenças pulmonares crônicas- Uso de imunossupressores	<ul style="list-style-type: none">- SatO₂ inicial <94%- Temperatura > 39 ° Celsius- FR > 30 irpm	<ul style="list-style-type: none">- PaO₂/FiO₂ < 300- Aumento da PCR- Aumento do LDH- Neutrofilia- Plaquetopenia- Linfopenia- Aumento do dímero D- Aumento da troponina- Insuficiência renal- Aumento da AST- Coagulopatia

Os exames laboratoriais indicam lesões em múltiplos órgãos, pois há coagulopatia, alterações respiratórias, renal e hepática. Chama atenção que a elevação de dímero D se relaciona com mortalidade, talvez

refletindo lesões cardíacas, pulmonares ou mesmo microangiopatias. O aumento de troponina também pode indicar um subgrupo de pessoas com miocardites e outras complicações associadas, mesmo infarto do miocárdio.

Achados nos exames de imagem

Importante!

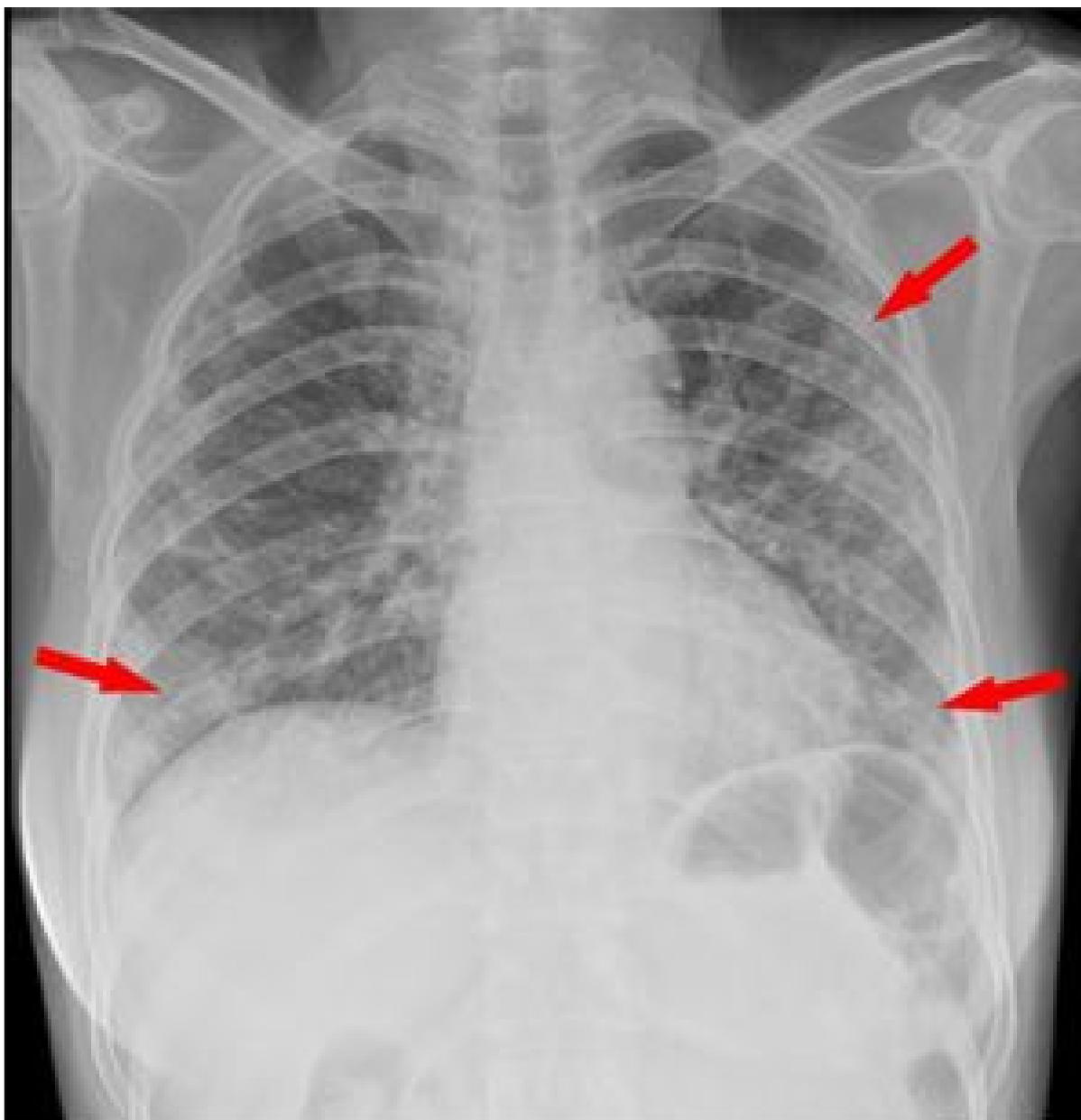
- Radiografia e Tomografia devem ser realizados para todos os pacientes com doenças moderada ou grave.
- Devem ser repetidas antes da alta ou se piora clínica.
- O padrão tomográfico característico inicial é o vidro fosco, periférico e bilateral.

Os exames radiológicos mais realizados em pacientes com COVID-19 são a radiografia de tórax e especialmente a tomografia de tórax.

Radiografia de tórax

Ela pode ser normal especialmente na primeira semana da doença, por isso, é um exame pouco sensível na fase inicial da doença em pacientes internados.

A maioria dos pacientes apresentarão imagens em vidro fosco, em geral de difícil detecção nas radiografias convencionais. Quando visíveis, e mais comumente nos primeiros 5 dias do início dos sintomas, podem se apresentar como opacidades mal definidas, geralmente bilaterais, como no exemplo abaixo:



Em doenças graves em fases mais avançadas, a radiografia poderá confirmar opacidades alveolares (consolidações) bilaterais, e mesmo opacidades alveolares difusas e bilaterais, semelhante à outras causas de SARA.

Tomografia de tórax (TC)

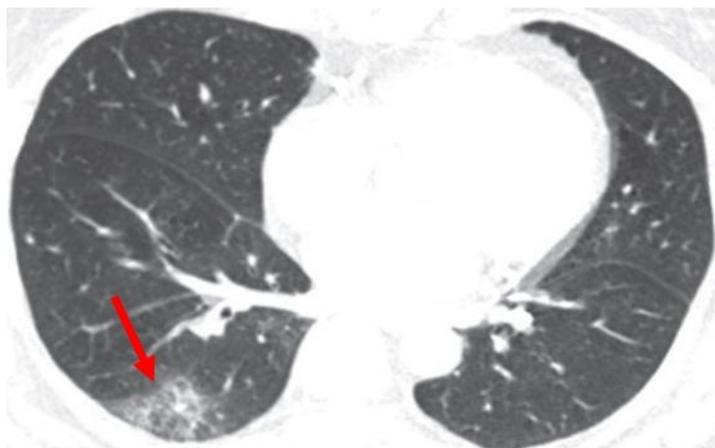
A TC é o exame de eleição para a avaliação do comprometimento estrutural pulmonar pela COVID-19. Embora não existam muitos estudos

analisando especificamente esse exame, já é possível definir alguns aspectos:

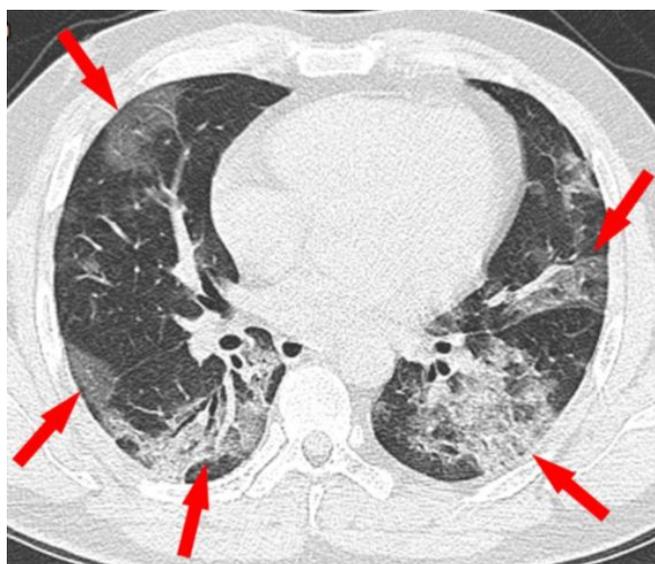
- A TC é exame altamente sensível, e pode evidenciar alterações mesmo em pacientes assintomáticos;
- Os achados da TC podem surgir antes mesmo do RT-PCR- para SARS-CoV-2 se tornar positivo, e é descrita sensibilidade de 97%;
- Há um certo padrão de comprometimento que pode auxiliar no diagnóstico da COVID-19;
- Não há um achado patognomônico para a doença;
- A avaliação seriada pode auxiliar na determinação de boa ou má evolução dos pacientes.

Os estudos que avaliaram a sequência de acometimento na TC pelo COVID-19, indicam que em pacientes sintomáticos graves, há uma evolução que parece comum para os casos que permaneceram internados.

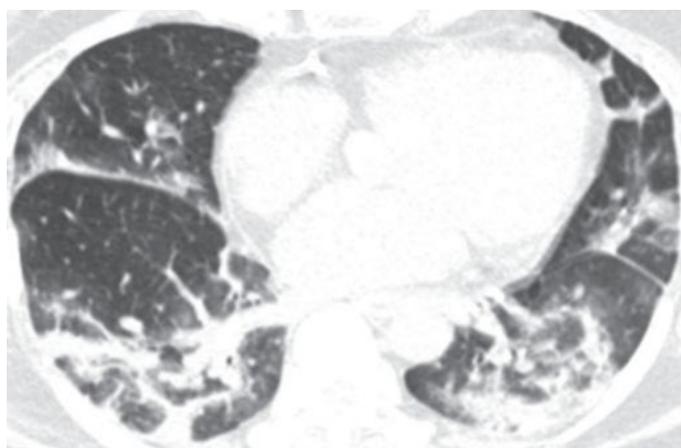
Na fase mais inicial, ocorrem opacidades predominantes em vidro fosco, que em geral são arredondadas, podendo ser unilateral ou bilateral. Isto ocorre em geral nos primeiros 5 dias do início dos sintomas, embora em alguns pacientes assintomáticos também tenham sido identificadas. Nesta primeira fase, 20 a 30% dos pacientes podem já apresentar consolidações



As opacidades em vidro fosco se tornam bilaterais na maioria dos pacientes, comprometendo mais os campos médios e inferiores, e depois também os superiores. As lesões têm predileção para as regiões periféricas e posteriores, podem haver espessamentos de septos que indicam um padrão rendilhado, chamado de pavimentação em mosaico, identificadas nas lesões posteriores da figura abaixo:

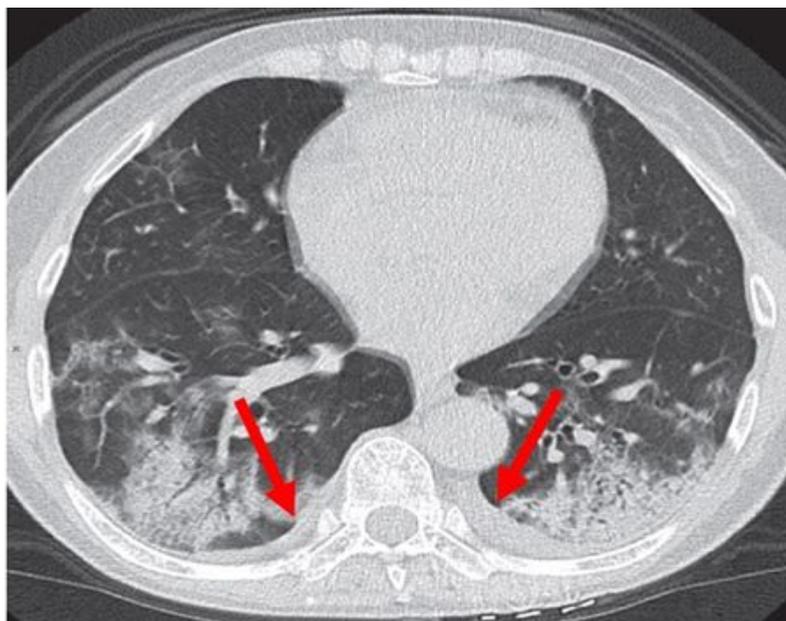


A tendência é o vidro fosco se transformar em consolidações (evolução normal da doença ou piora clínica) ou até desaparecerem, o que é mais frequente a partir da segunda semana;

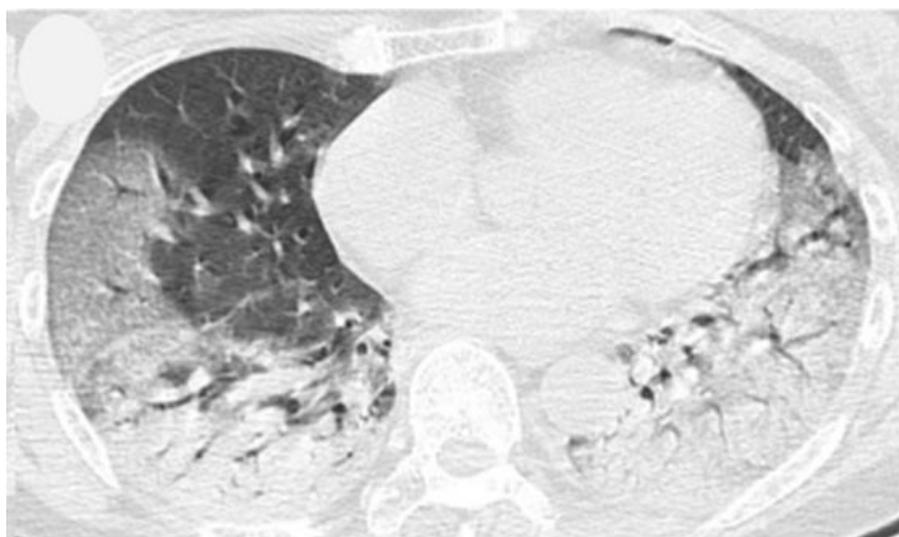


Podem surgir áreas de fibrose na evolução.

Linfonodomegalia e derrame pleural são incomuns e podem indicar mau prognóstico. Abaixo, as setas indicam a presença de derrame pleural.



Alguns pacientes já podem manifestar inicialmente doença mais grave, com vidro fosco e/ou consolidações difusos (“pulmão branco”) indicando também mau prognóstico.



Em geral não há sinais de bronquiolites nem árvore em brotamento, cavitações ou calcificações, que indicariam diagnóstico alternativo, como infecções bacterianas;

Os achados de imagem mais característicos incluiriam opacidades em vidro fosco, bilaterais, periféricas e predominando em regiões posteriores. Embora no atual contexto da pandemia esses achados indicam fortemente pneumonia por COVID-19, não são patognomônicos nem permitem o diagnóstico clínico da doença. Por esta razão os achados da TC não substituem a necessidade de se realizar o exame confirmatório por PCR-RT.

Há diversos diagnósticos diferenciais tomográficos, como pneumonias por outros vírus, doenças inflamatórias como vasculites e pneumonia organizante criptogênica (BOOP). Mas evidentemente que na pandemia atual os achados acima descritos, quando “clássicos” indicariam alta chance de pneumonia por COVID-19.

Lembrar sempre de co-infecção pelo vírus influenza ou adenovírus que podem resultar em um padrão tomográfico semelhante ao COVID-19, embora possam provocar também lesões broncocêntricas (perto do feixe broncovascular). Além disso, ressalte-se que infecção bacteriana também pode resultar em opacidade em vidro fosco e consolidações na TC, com potencial evolução para SARA; no entanto, geralmente neste caso as opacidades tem uma distribuição mais focal.

2. Precauções

Importante!

- Para os profissionais de saúde que prestam assistência direta ao paciente e na triagem de casos suspeitos: manter distância de 2 metros.
- Paciente internado: recomenda-se que o mínimo de pessoas entre no quarto do paciente suspeito ou confirmado.
- Utilizar precauções padrão para todos os pacientes: deve-se assumir que todas as pessoas estão potencialmente transmitindo a infecção.
- Pacientes em insuficiência respiratória são potenciais geradores de gotículas e aerossóis, podendo contaminar ambiente, outros pacientes e profissionais de saúde.

Riscos para a equipe de saúde

Evolução do paciente na enfermaria

Na enfermaria, para a realização de exame clínico, banho de leito, aferição de sinais vitais, realização de curativos e coleta de exames, é obrigatório que o profissional de saúde utilize máscara cirúrgica descartável, avental descartável, luvas descartáveis, gorro descartável, proteção ocular (óculos ou máscara facial) e calçado fechado.

Além disso se recomenda que entrem no quarto para avaliação do paciente o número mínimo de pessoas suficiente para garantir o melhor cuidado ao paciente.

Insuficiência respiratória e/ou procedimentos que geram aerossóis

Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 que estejam em insuficiência respiratória são potenciais candidatos a dispersar gotículas e aerossóis, podendo contaminar o ambiente, outros pacientes e os profissionais de saúde.

As gotículas têm tamanho maior que 5 µm e podem atingir a via respiratória alta, ou seja, mucosa das fossas nasais e mucosa da cavidade bucal. Nos aerossóis, as partículas são menores, permanecem suspensas no ar por longos períodos de tempo e, quando inaladas, podem penetrar mais profundamente no trato respiratório.

Tosse, espirro e conversação produzem gotículas e aerossóis. Isso é comum em pacientes com insuficiência respiratória. Procedimentos como inalação, aspiração, laringoscopia, broncoscopia, manejo cirúrgico das vias aéreas dentre outros podem disseminar gotículas e aerossóis.

Primeiro passo, portanto, é a paramentação completa da equipe, de acordo com as recomendações do CCIH, incluindo Máscara PPF2 ou N95, avental, luvas de procedimento, gorro descartável, proteção ocular (óculos de proteção ou máscara facial) e calçado fechado. Além disso, os procedimentos produtores de gotículas e aerossóis devem ser evitados ou analisados criteriosamente quanto à realização.

Transporte de pacientes

Os pacientes que necessitam de transporte para realização de exames expõem a equipe que os assiste e também aquela que irá receber para a realização do exame ao procedimento aos riscos de contaminação.

Nestes casos está indicado o uso de máscara cirúrgica descartável, avental, luvas descartáveis, touca descartável, proteção ocular (óculos ou máscara facial) e calçado fechado.

Seguem as sequências de paramentação e desparamentação.



EPI

SEQUÊNCIA DE COLOCAÇÃO E RETIRADA DOS EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

SIGA CORRETAMENTE CONSIDERANDO O TIPO DE ATENDIMENTO E ÁREA TRABALHADA

PARAMENTAÇÃO

COLOCAÇÃO DOS EPIS – *QUANDO HOUVER INDICAÇÃO

-  **Higienizar as mãos**
-  **Colocar o gorro**
Começar pela testa, em direção à base da nuca.
-  **Colocar a máscara indicada**
Prender as alças e ajustar para boa vedação
-  **Colocar protetor facial ou óculos de proteção**
Deve ser de uso exclusivo para cada profissional.
-  **Colocar o avental TNT ou impermeável**
1º pelas mangas, ajustando as amarras nas costas.
-  **Calçar as luvas**
Estender até cobrir os punhos do avental de isolamento.

DESPARAMENTAÇÃO

RETIRADA DOS EPIS

-  **Retirar luva**
Afastando do corpo, virando a luva de dentro para fora.
Descarte no lixo.
-  **Higienizar as mãos**
-  **Retirar avental**
Tocar apenas a parte interna do avental.
Descarte no lixo.
-  **Higienizar as mãos**
-  **Retirar protetor facial ou óculos de proteção**
Não tocar a parte frontal.
Desinfecção de acordo com instruções do fabricante.
-  **Higienizar as mãos**
-  **Retirar a máscara**
Não tocar a parte frontal.
-  **Retirar o gorro**
Puxar pela parte superior central, sem tocar nos cabelos. Descarte no lixo.
-  **Higienizar as mãos**

Acesse Vídeo CAISM-HC Unicamp com o leitor de QRcode do seu celular.

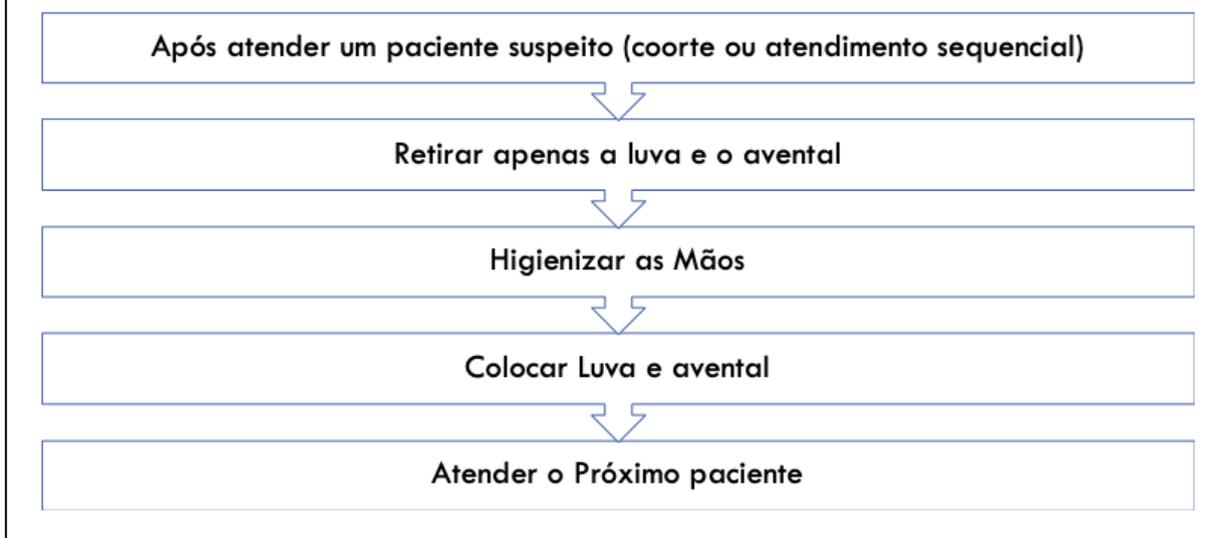


SECRETARIA DE SAÚDE

DEVISA Departamento de Vigilância em Saúde

LABORATÓRIO DE ANÁLISES DE PATOLOGIA CLÍNICA E MICROBIOLOGIA

Em situação de coorte ou cuidado sequencial



3. Manejo na enfermaria

Admissão na enfermaria

Considerações gerais

Origem dos pacientes

Geralmente no nosso HC os pacientes internados na Enfermaria serão oriundos da:

- Unidade de Emergência Referenciada (UER) ou
- Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

No atual momento, as enfermarias COVID não possuem diferenciação em termos de serem enfermarias comuns ou enfermarias de cuidados intermediários.

Gravidade dos pacientes

Idealmente, os pacientes que internam nas enfermarias COVID **NÃO** tem:

- Insuficiência respiratória aguda após administração de oxigênio;
- Indicação de ventilação mecânica;
- Disfunção hemodinâmica grave e progressiva;
- Choque refratário;
- Necessidade de PA invasiva

A maioria dos pacientes apresentará, portanto, estabilidade hemodinâmica, não necessitará de drogas vasoativas e nem de monitorização invasiva.

No entanto, é possível que alguns pacientes, em especial aqueles que foram transferidos da UTI, possam ainda necessitar de hemodiálise ou estar em desmame de drogas vasoativas.

Esses aspectos podem mudar conforme a evolução da pandemia e seu impacto no HC-Unicamp.

Cuidados aos pacientes – ficar atento!

A expectativa no cuidado ao paciente será sempre positiva, de que o paciente melhore progressivamente e que receba alta. Isto é o mais provável de ocorrer com os pacientes na enfermaria.

No entanto, em enfermarias de um hospital terciário como o nosso HC, todos os pacientes podem eventualmente apresentar intercorrências. No caso dos pacientes com a COVID-19, insuficiência respiratória e choque serão as complicações mais comuns. Por isso, sempre avalie a evolução dos pacientes no dia do seu plantão e analise a evolução nos últimos dias.

Fique atento!

Podem ser indícios de evolução para apresentações graves da COVID-19, como insuficiência respiratória e choque, a presença de alteração progressiva dos sinais vitais, como aumento da frequência respiratória, da frequência cardíaca, alteração de mais de 1°C na temperatura, queda da PA e *delirium*.

Identificando esses sinais precocemente é possível reavaliar o tratamento e tomar medidas que terão impacto na evolução clínica dos pacientes.

Exames iniciais

1. Exames para confirmação da COVID-19

Deve-se colher secreção do trato respiratório superior por meio de um dos seguintes métodos:

- 1ª opção: aspirado de nasofaríngeo
- 2ª opção: *swab* (reservado para quando o aspirado não for possível)

A opção por uma ou outra amostra pode variar em função da disponibilidade dos materiais recomendados para coleta e para acondicionamento das amostras.

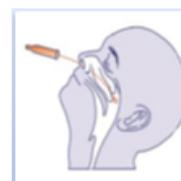
Abaixo, as técnicas de coleta dos dois métodos descritos acima:

Aspirado de nasofaringe



- Material:
 - Tubo de Falcon com 1ml de soro
 - Seringa de 20ml com 2ml de soro fisiológico
 - Sonda traqueal ou uretral (6 ou 8)
- Técnica:
 - Inserir a sonda até a altura da coana, injetar 2ml de soro e aspirar imediatamente após. Depositar o aspirado no tubo de Falcon, colocar em banho de gelo e enviar ao laboratório.

Swab combinado



- Material:
 - 2 *swabs*
 - Tubo de Falcon
- Técnica:
 - Introduzir o *swab* na narina direita até encontrar resistência (coana), girar 180 graus e remover. Dobrar ou quebrar a ponta da haste e acondicionar no tubo de Falcon. Repetir o procedimento com outro *swab* na narina esquerda e

acondicionar no mesmo tubo. Introduzir o terceiro *swab* na parede posterior da orofaringe, evitando tocar a língua, amígdalas e tonsilas. Dar um giro e retirar. Acondicionar no mesmo tubo. Por fim, adicionar 3ml de soro fisiológico ao tubo de Falcon, fechar o tubo e enviar ao laboratório em banho de gelo.

Importante!

O mesmo material será enviado para DUAS ANÁLISES, em TODOS os pacientes:

- rtPCR SARS-CoV 2 → LPC Unicamp (pedido AGHuse: COVID)
- rtPCR Influenzae → Instituto Adolfo Lutz (IAL), pedido em papel do IAL

No caso de pacientes submetidos à intubação orotraqueal, a confirmação da COVID-19 será feita por um dos seguintes métodos:

- 1ª opção: aspirado traqueal
- 2ª opção: aspirado de nasofaríngeo

2. Avaliação laboratorial

Deve-se solicitar os exames abaixo para todos os pacientes admitidos.

- Gasometria arterial
- Hemograma
- PCR (Proteína C reativa)
- Ureia e creatinina
- AST e ALT
- Glicemia jejum
- LDH
- Fibrinogênio (calcular escore CIVD - ver adiante no item manejo da anticoagulação)

- D-dímero (se disponível)
- Troponina
- Cálcio, magnésio e fósforo

3. Eletrocardiograma (ECG)

Deve-se solicitar o ECG para todos os pacientes admitidos.

4. Exames de imagem

Deve-se solicitar para todos os pacientes admitidos:

- **RX de tórax**

exame essencial na avaliação inicial, pois servirá de padrão para avaliar evolução do paciente, caso a TC não esteja disponível.

- **TC de tórax de alta resolução**

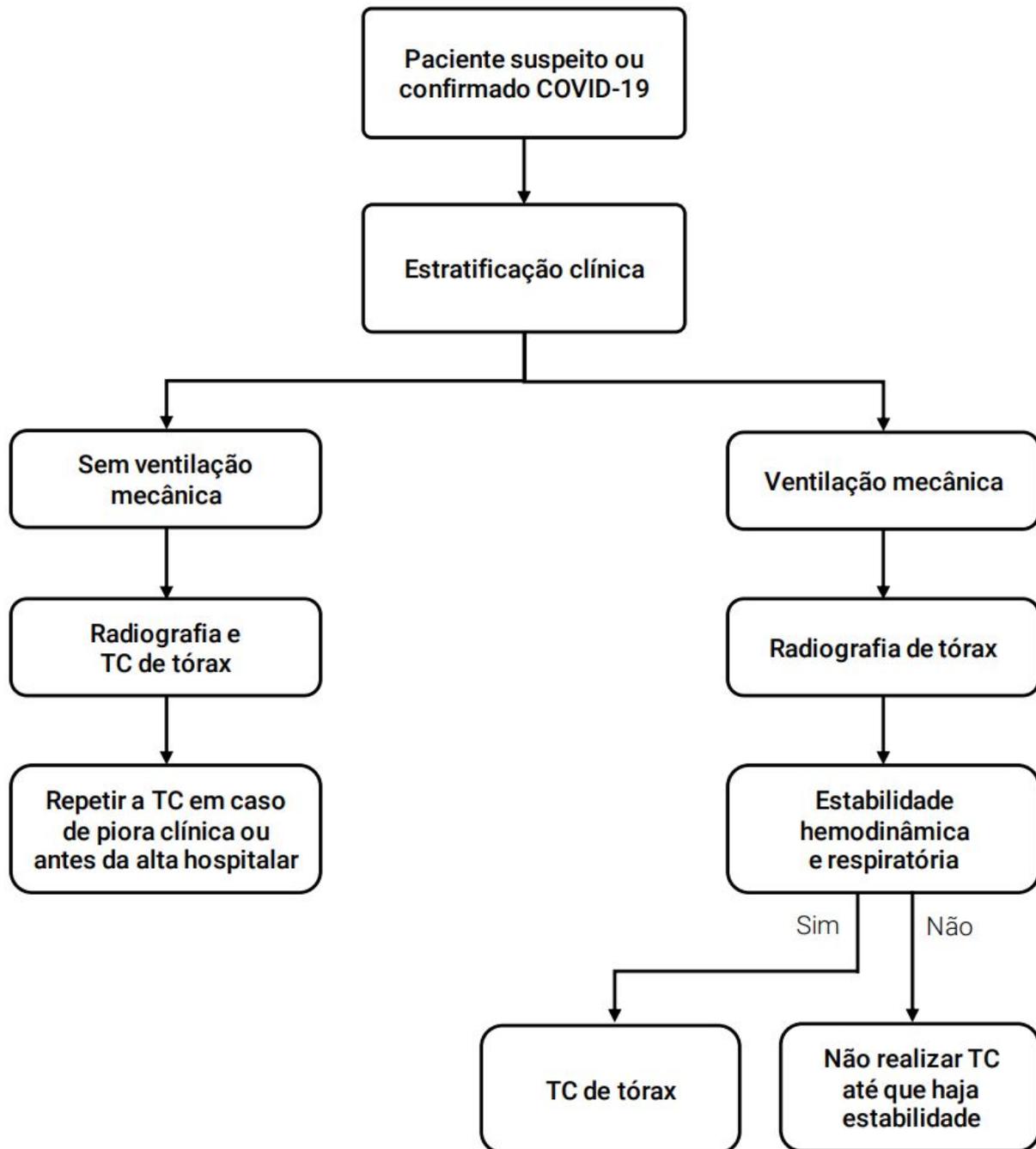
Se possível realizar exame antes da admissão na enfermaria. Caso não seja possível, avisar o setor de radiologia para fazer o exame assim que possível.

Não é necessário jejum nem uso de contraste endovenoso para este exame.

Caso seja necessária realização de TC para outra finalidade (suspeita de TEP, por exemplo) com uso de contraste endovenoso, prescrever jejum e checar função renal.

Na dúvida, discutir com radiologista ou com médico com experiência em tomografia de tórax

Fluxograma para solicitação de exames de imagem



Manejo clínico na enfermaria

Antibioticoterapia

Por se tratar de infecção viral, antibióticos não estão indicados rotineiramente para pacientes com quadros leves de COVID-19.

No entanto, para pacientes na enfermaria COVID que foram internados por sinais de sofrimento respiratório, distúrbio hemodinâmico ou descompensação de doenças orgânicas crônicas, indicamos tanto o uso de antimicrobianos, para co-tratamento de infecção por vírus influenza (oseltamivir), quanto de antibióticos antibacterianos para aqueles pacientes com suspeita de co-infecção bacteriana. A posologia e os cuidados para cada uma das medicações indicadas está detalhado abaixo.

Várias drogas estão sendo testadas em protocolos de investigação como antivirais para COVID-19. Um registro destes protocolos de pesquisa pode ser acessado no site da Organização Mundial de Saúde (www.who.int/ictrp/en/) e no site Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19). Alguns agentes têm sido testados baseando-se em séries observacionais, ou mesmo em evidências de ação anti-viral detectada em estudos in vitro.

Dentre estes, destacam-se a cloroquina (CQ) e seu análogo hidroxicloroquina (HCQ), e um resumo sobre as evidências disponíveis até o momento podem ser encontradas no Anexo 1.

O Ministério da Saúde do Brasil, ponderando a existência de algumas evidências (embora fracas) da ação destas drogas na replicação viral, alguns estudos pequenos e com potencial de viés importante mostrando resultados ainda incertos em desfechos clínicos, mas ao mesmo tempo a magnitude da pandemia COVID-19, associada à inexistência de tratamento sabidamente eficaz, e o baixo custo e a

disponibilidade da droga no país, publicou em primeiro de abril de 2020 a seguinte NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS, que diz:

“Ministério da Saúde do Brasil disponibilizará para uso, em casos confirmados e a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. ... essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas.”

Levando em consideração: **1)** a existência de evidências (de baixa qualidade) sobre eficácia clínica da CQ e HCQ em pacientes hospitalizados com infecção confirmada por COVID-19; **2)** as evidências de segurança no uso destas drogas, provenientes do seu uso de longa data em outras condições clínicas; **3)** a inexistência de terapias farmacológicas e imunobiológicos específicos para COVID-19; **4)** a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil favorável ao uso supervisionado para formas graves da infecção COVID-19 em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor; **5)** o posicionamento da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre o uso de medicações *off-label* para COVID-19 (www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19)(*), indicaremos o uso de CQ ou HCQ nas situações abaixo discriminadas, com os cuidados e a posologia abaixo descritas, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor.

Oseltamivir: indicado para todos os pacientes admitidos na enfermaria.

- **Posologia:** 75 mg (1 cp) por via oral de 12/12h por 5 dias;
- O tratamento pode ser suspenso se confirmação laboratorial de virus influenza negativa.
- No caso de alteração da função renal, fazer a correção conforme tabela abaixo:

Clearance de Cr	Oseltamivir
> 60 ml/min	75 mg 12/12h
60 - 30 ml/min	30 mg 12/12h
< 30 ml-min	30 mg 24/24h
Hemodiálise	30 mg pós sessão
CAPD	30 mg 1 x / semana

Amoxicilina + clavulanato: indicado para todos os pacientes admitidos na enfermaria com suspeita de co-infecção bacteriana*.

- **Posologia:** 1 g EV de 8/8h por 7 dias;

* Antibióticos de mais largo espectro devem ser considerados ao invés da amoxicilina + clavulanato nas seguintes situações: pacientes imunossuprimidos, pacientes pneumopatas crônicos que sabidamente têm culturas de secreção respiratória positivas para outros germes, pacientes que usaram antibioticoterapia ou estiveram internados nos últimos 30 dias. Nestes casos, deve-se entrar em contato com o CCIH para definição do antibiótico (ramal 18198, ou nos finais de semana e feriados das 7:00 às 19:00h no celular (19) 99648-1382) .

Azitromicina: indicado para todos os pacientes admitidos na enfermaria.

- **Posologia:** 500 mg por via oral 1 x /dia por 5 dias, ou até avaliação do CCIH.
- Avaliar contraindicações relativas: cardiopatia/ QT alargado.

Cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ)

Podem ser indicadas nas seguintes situações:

- Síndrome gripal: considerar tratar nas seguintes situações:
 - Evidência de pneumonia (TC ou RX) e/ou
 - Confirmação laboratorial de COVID-19;
- Síndrome respiratória aguda grave (dispneia, FR > 30 rpm, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ < 300): considerar tratar, independente do achado na TC.
 - Considerar não tratar ou suspender a CQ/HCQ em pacientes com comorbidades que justifiquem a insuficiência respiratória.

Importante!

- Realizar ECG antes da primeira administração, e checar intervalo QT.
- O paciente deve tomar ciência e autorizar a prescrição da medicação previamente à administração.

Cloroquina e Hidroxicloroquina: posologia, ajustes e cuidados necessários

Posologia	
Hidroxiclороquina (HCQ) 400mg	Cloroquina (CQ) 150 mg
1cp duas vezes por dia no primeiro dia (total dia 800mg)	3cp de 150mg 2x/dia (dose de ataque 900mg)
Seguido de 400mg 1x/dia por 5 a 7 dias	Seguido por 3cp de 150mg 1x/dia por 5 a 7 dias (450mg/dia)
Cuidados na administração	
Monitorar intervalo QT (Realizar ECG antes de iniciar a medicação)	
Monitorar hemograma	
Ajuste para 50% da dose se insuficiência renal: TFG <10mL/min	
Pacientes com menos de 60Kg: corrigir para 7,5mg/Kg de peso	
Uso cuidadoso na insuficiência hepática (HCQ)	
Eventos adversos	
Comuns	
Náuseas / vômitos, diarreia, dores abdominais	
Perturbação visual, dor de cabeça	
Sintomas extra-piramidais	
Graves	
QT: Prolongamento & Torsades de Pointes	
Reações tegumentares: prurido, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	
Psoríase e porfíria	
Astenia Muscular	
Hepatite	
Alterações na retina ou no campo visual	
Hemólise com deficiência de G6PD	
Pancitopenia (anemia aplástica, neutropenia, trombocitopenia)	
Psicose (potencial de aumentar delírio)	
Neuropatia periférica, paralisia muscular extraocular	

Contra-indicações	
Hidroxicloroquina	Cloroquina
Porfiria	Porfiria
Retinopatia, maculopatias	Deficiência de G6PD
Crianças <6a <31 Kg	Epilepsia
	Insuficiência cardíaca
	Infarto agudo do miocárdio (recente)

A tabela abaixo evidencia possíveis **interações medicamentosas** com diversas outras drogas:

Hidroxicloroquina e Cloroquina
<p>Fenilbutazona : dermatite esfoliativa</p> <p>Isoniazida, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, fenotiazida, cetoconazol e inibidores da MAO : hepatotoxicidade</p> <p>Anticonvulsivantes: redução do efeito</p> <p>Ciclosporina e digoxina: aumento dos níveis plasmáticos dessas drogas</p> <p>Insulina e hipoglicemiantes: aumento do efeito</p>
Apenas a Cloroquina
<ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroides: miopatias ou cardiomiopatia - Mefloquina e bupropiona: risco de convulsões - Metronidazol: possíveis reações distônicas - Penicilamina eventos hematológicos graves ou eventos renais adversos <p>Específico da cloroquina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina: reduz absorção (administrar pelo menos 2 horas após a cloroquina) - Antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos: aumentam o risco de arritmia ventricular - Potenciação da ação do metotrexato - Neostigmina e Pyridostigmina antagonismo dos efeitos

Trombopprofilaxia e manejo da coagulopatia

Evidências preliminares reforçam que a COVID-19 é uma condição em que a ativação da coagulação faz parte da resposta do hospedeiro ao vírus, sendo a coagulação intravascular disseminada observada em até 70% dos casos graves. Neste contexto, entendemos como razoável as seguintes recomendações quanto ao uso de trombopprofilaxia e manejo da coagulopatia em pacientes com COVID-19:

Trombopprofilaxia farmacológica

A trombopprofilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molecular deve ser utilizada em todos os pacientes internados com COVID-19 que não apresentem contra-indicações*. O fármaco padronizado será a enoxaparina (1mg = 100U atividade anti Xa), com ajustes para peso, índice de massa corpórea e função renal conforme tabela abaixo:

Enoxaparina	
Condição clínica	Dose
Até 80 kg e ClCr > 30 ml/min	40 mg sc/dia
> 80 kg (com IMC < 35)	40 a 60 mg sc/dia**
> 100 kg + IMC > 35	40 mg sc 12/12h***
ClCr < 30 ml/min	Heparina não fracionada 5.000U sc 2 a 3x ao dia

* Para pacientes com contagem plaquetária abaixo de 30.000 plaquetas, sangramentos maiores ou outros contextos clínicos que contra-indiquem o uso de heparina, fica indicado o uso de compressão pneumática intermitente.

** A critério clínico, pacientes com dímero D > 2.000 ng/mL e ClCr > 50 ml/min, podem utilizar a dose de 60mg/kg/dia

*** Esta dose deve ser usada apenas se ClCr > 50 ml/min

Diagnóstico de embolia pulmonar

O diagnóstico de embolia pulmonar deve ser considerado em todo paciente com queda abrupta da oxigenação, falência respiratória e instabilidade hemodinâmica. A confirmação deve indicar o tratamento padrão com anticoagulação em dose plena (enoxaparina 1mg/kg 12/12h).

Uso de hemocomponente

Prolongamento isolado dos tempos de coagulação de testes de triagem (TP e TTPa) não exigem correção profilática com hemocomponentes na ausência de sangramentos. O uso de hemocomponentes (concentrados de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado) deve seguir os critérios já estabelecidos para outras condições associadas a coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Ácido tranexâmico

Na presença de CIVD fica contraindicado o uso de ácido tranexâmico.

Cálculo do score CIVD

O score diagnóstico de CIVD deve ser calculado em todos os pacientes admitidos para internação (score completo na tabela abaixo). Para pacientes internados em unidades de terapia intensiva, deve ser repetido a cada 72h (conforme a disponibilidade do exame laboratorial dímero D). Na indisponibilidade desta dosagem, recomendamos a coleta e registro dos demais parâmetros disponíveis no prontuário do paciente.

Escore de CIVD Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia		
Variável	Valor	Pontuação
Contagem plaquetária (/µL)	50.000 a 100.000	1
	<50.000	2
Prolongamento do tempo de protrombina (segundos em relação ao valor de referência)	3 a 6	1
	> 6	2
Fibrinogênio (mg/dL)	< 100mg/dL	1
D-dímeros (µg/mL)	1 a 3	1
	> 3	2

* Um escore maior ou igual a 5 indica a presença de CIVD.

Manejo do broncoespasmo

Importante!

- Não realizar inalação por meio de nebulização (gerador de aerossol).
- Usar broncodilatadores com aerossol dosimetrado (*spray*) preferencialmente com espaçador.
- No caso de uso de *spray*, o frasco é de uso individual, não pode ser compartilhado por pacientes.

Pacientes asmáticos ou com DPOC, em crise:

- Salbutamol *spray* 2-3 jatos a cada 4 ou a cada 6h.
- Considerar necessidade de uso de corticosteróide sistêmico (20-40 mg de prednisona VO ou equivalente EV).

Manter medicações (broncodilatadores de longa ação e corticoide inalatório) de uso regular do paciente (não suspender!).

Comorbidades e outras medicações

Para todos os pacientes:

Medicações de uso crônico (para tratamento de diabetes, insuficiência cardíaca, doenças pulmonares crônicas, distúrbios da tireóide e outras) devem ser mantidas.

Prescrever inibidor de bomba de protons: **omeprazol 20 mg 1x/d**

Corticoesteróides não estão indicados rotineiramente: considerar em crise de asma ou DPOC exacerbado

Pacientes hipertensos:

Paciente com diagnóstico prévio de HAS: manter o uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para pacientes que já fazem uso contínuo destas medicações.

Não introduza essas medicações por ocasião da suspeita de COVID-19.

Síndrome de ativação macrofágica

Este protocolo está em preparação.

Manejo de intercorrências

Insuficiência respiratória aguda

Importante!

- Reconheça precocemente a insuficiência respiratória – Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes com COVID-19.
- Oxigenoterapia será realizada preferencialmente com cateter nasal; máscara com reservatório é uma alternativa.
- Alvo inicial da SpO₂ é de 93-96% exceto em pacientes com doença pulmonar crônica (88-92%).
- A ventilação não invasiva não é o tratamento padrão para pacientes com insuficiência respiratória aguda pelo COVID-19.
- Os pacientes que piorarem mesmo com oxigenoterapia devem ser avaliados para intubação orotraqueal precoce.

A. Reconhecimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)

O reconhecimento da insuficiência respiratória é realizado à beira do leito e a maior parte das informações obtidas pela simples inspeção do paciente:

- Presença de taquipnéia, sudorese, batimento de asa nasal, retração de fúrcula e de musculatura intercostal;
- Alteração de consciência (de agitação ao estupor);
- Sinais vitais: são comuns taquicardia, taquipneia e hipoxemia.

Sinais de falência respiratória iminente:

- Respiração paradoxal (abdome “retraí” durante a inspiração denotando paresia do diafragma);
- Rebaixamento de consciência.

Com estes achados clínicos, deve-se avaliar a gravidade do quadro respiratório do paciente COVID-19, sendo então possível classificá-lo em Não SRAG, SRAG ou com sinais de falência respiratória iminente. Vide tabela abaixo.

Não SRAG	SRAG	Falência respiratória iminente (FRI)
<p>$SpO_2 > 93\%$ e FR < 24 Sem desconforto respiratório</p>	<p>$SpO_2 \leq 93\%$ e/ou FR \geq 24 Desconforto respiratório</p>	<p>Respiração paradoxal Rebaixamento consciência Choque</p>

Essa classificação auxilia na identificação de pacientes com apresentação mais grave e no tratamento inicial.

Não SRAG: sem necessidade de oxigenoterapia imediata.

SRAG e FRI: oferta imediata de oxigenoterapia.

B. Local inicial de tratamento

Os pacientes poderão desenvolver SRAG em qualquer um dos locais de atendimento no HC-Unicamp:

Unidade de Emergência Referenciada (UER) – pacientes com procura espontânea ou encaminhados de outras cidades nos quais de identifique SRAG com sinais de desconforto respiratório ou FRI, devem ser encaminhados para tratamento inicial nas salas de emergência da UER.

Enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva – pacientes podem ser internados já com o diagnóstico de SRAG ou desenvolver essa síndrome durante a internação.

C. Objetivos da Oxigenoterapia

Os objetivos principais da oxigenoterapia são:

- Promover melhora dos sinais de insuficiência respiratória;
- Manter SpO₂ entre 93-96%;
- Evitar a hiperóxia, que pode provocar efeitos deletérios.

D. Dispositivos para ofertar oxigênio

O primeiro passo para a maioria dos pacientes com SRAG e mesmo aqueles com FRI será a oferta de oxigênio. Falando genericamente, pode-se ofertar oxigênio por meio de cateteres de baixo fluxo de O₂, cateteres de alto fluxo O₂ e máscaras de O₂.

Alguns dispositivos são contraindicados na SRAG por COVID-19 por serem geradores de aerossóis, como o cateter de alto fluxo de O₂ e máscaras abertas, máscaras sem reservatório ou máscara de Venturi.

Neste protocolo do HC-Unicamp, recomendamos a oferta de oxigênio através de cateter nasal de oxigênio (baixo fluxo) e máscara não reinalante com reservatório.

Em alguns pacientes com SRAG, e na maioria em FRI, é esperado que a respiração ocorra com a boca aberta, o que tornaria o cateter de oxigênio ineficaz. Nesses casos, se estiver disponível, a máscara com reservatório seria uma melhor opção inicial para oxigenoterapia. Esses pacientes provavelmente terão que ser submetidos à intubação orotraqueal, e a oxigenoterapia é um tratamento transitório enquanto tudo é preparado para o procedimento.



E. Situações especiais (Insuficiência Respiratória Crônica)

Pacientes com doenças pulmonares crônicas, como o DPOC, fibrose pulmonar e aqueles com síndrome de hipoventilação decorrente da obesidade mórbida e doenças neuromusculares habitualmente têm parâmetros gasométricos basais diferentes da pessoa normal, em geral com hipoxemia e hipercapnia crônicas. Muitos destes doentes usam oxigenoterapia domiciliar ou ventilação não invasiva domiciliar, constituindo- por este motivo um grupo de pacientes no qual há maior dificuldade em identificar a SRAG. Nestes casos é essencial reconhecer se houve uma piora aguda para além dos sintomas habituais do paciente.

A coleta de uma gasometria pode contribuir para identificar se houve uma agudização do quadro, caracterizada por elevação da PaCO₂ e queda do pH abaixo da faixa da normalidade. A equipe que cuida do paciente que deverá colher o exame caso haja indicação, e este deve ser levado pessoalmente ao laboratório de gasometria.

Nestes casos de insuficiência respiratória crônica, sobretudo em doentes que usam oxigênio ou VNI em seu domicílio, aspectos éticos devem ser avaliados sobre a decisão de submetê-los à ventilação mecânica.

O fornecimento de oxigênio nesses pacientes não deve ter como alvo os valores entre 93-96%, e sim valores mais baixos, entre 90-92%, para evitar a possibilidade de narcose pelo CO₂, já que altos fluxos e altos valores da SpO₂ poderiam inibir o centro respiratório provocando hipoventilação e hipercapnia.

F. Ventilação Não Invasiva (indicações, limitações e precauções)

Embora a VNI seja uma modalidade útil no manejo da SRAG de outras causas, no caso da SRAG por COVID-19 há grande preocupação com o potencial de geração de aerossóis, com consequente contaminação do ambiente e dos profissionais de saúde.

A recomendação, embora fraca, é de realizar em quartos de pressão negativa quando possível e com máscaras diferentes da tradicional. São mais indicadas o “capacete – helmet” e as máscaras tipo mergulhador.

Por isso, o uso da VNI na insuficiência respiratória hipoxêmica causada pela COVID-19 será mais uma exceção do que a regra. Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) e pacientes com insuficiência cardíaca constituem um grupo de pacientes para o qual o uso da VNI poderia ser mais fortemente indicada, a não ser em casos evidentes de necessidade de intubação orotraqueal.

Principais indicações para VNI na pandemia COVID-19

- Pacientes que mantenham SRAG (FR > 24 irpm e/ou SatO₂ < 93%), apesar do fornecimento de oxigenoterapia (cateter nasal de O₂ 3-6L/min ou máscara com reservatório 10L/min);
- Pacientes que não estejam piorando progressivamente e que não sejam candidatos imediatos para intubação orotraqueal, mas que mantenham desconforto respiratório;
- Pacientes com antecedente de DPOC e/ou insuficiência cardíaca e que não estejam em falência respiratória iminente;

Pré-requisitos para usar VNI no HC - Unicamp na pandemia COVID-19

A maioria dos leitos de internação dos pacientes com COVID-19 não ocorrerá em leitos com pressão negativa, o que aumenta a chance de contaminação dos profissionais. Além disso, será utilizada a VNI com ventiladores e com máscaras especiais (“tipo mergulhador”).

Por isso, caso seja indicada a VNI, TODOS os itens abaixo devem ser satisfeitos previamente:

- Presença de fisioterapeuta com EPI adequada, com possibilidade de acompanhar e monitorar o paciente que necessite da VNI; e
- Máscara adequada disponível (“tipo mergulhador”); e
- Ventilador com circuito duplo; e
- Filtro HEPA conectado; e
- Higroscópio disponível; e
- Estabilidade hemodinâmica; e
- Paciente com Glasgow 15; e
- Relação PaO₂/FiO₂ > 200 mmHg.

Ajustes da VNI (parâmetros pressóricos)

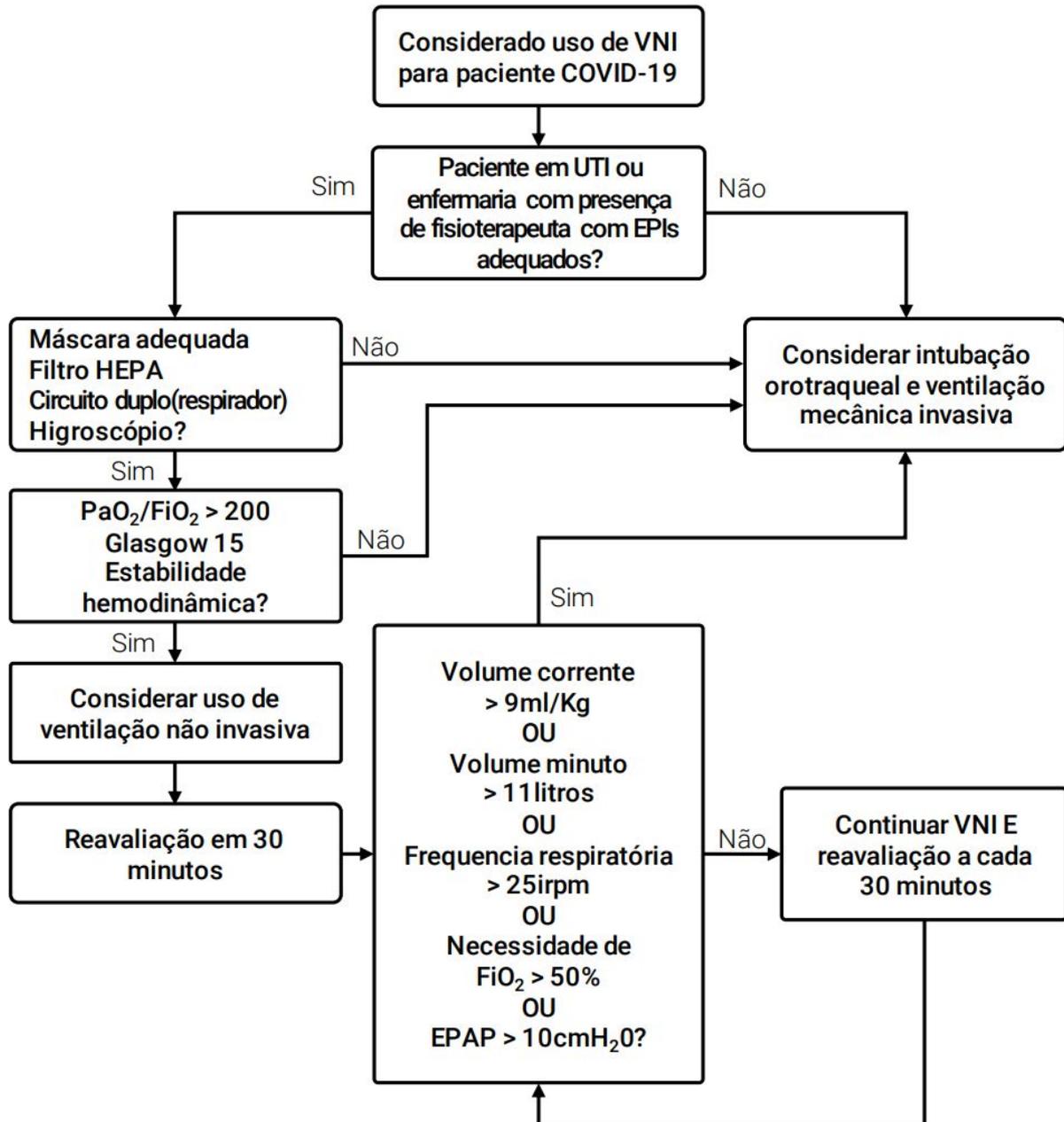
- EPAP / CPAP: até 10cmH2O de EPAP/CPAP e no máximo 10cmH2O de delta de IPAP
- $FiO_2 < 50\%$

Objetivos e reavaliação após instalação de VNI

A VNI deve ser usada por até 30 minutos e o paciente deve ter avaliação contínua.

- Objetivos:
 - SpO_2 entre 93-96%.
 - Em pacientes com DPOC ou síndrome de hipoventilação, pode-se tolerar SpO_2 90-92%.
 - $FR < 24$ irpm.
- Deve-se coletar uma gasometria arterial durante o uso da VNI para se avaliar a melhora gasométrica (melhora da hipoxemia, ausência de hipercapnia).
- Deve-se interromper a VNI:
 - Piora clínica do pacientes, ou
 - Necessidade de manutenção de volume corrente alto, $FR > 24$ irpm, FIO_2 acima de 50% ou EPAP acima de 10cmH2O para manter os valores acima.
 - Nesses casos, o paciente deve ser submetido à intubação orotraqueal de imediato!

Fluxograma para indicação e monitorização de VNI na enfermaria

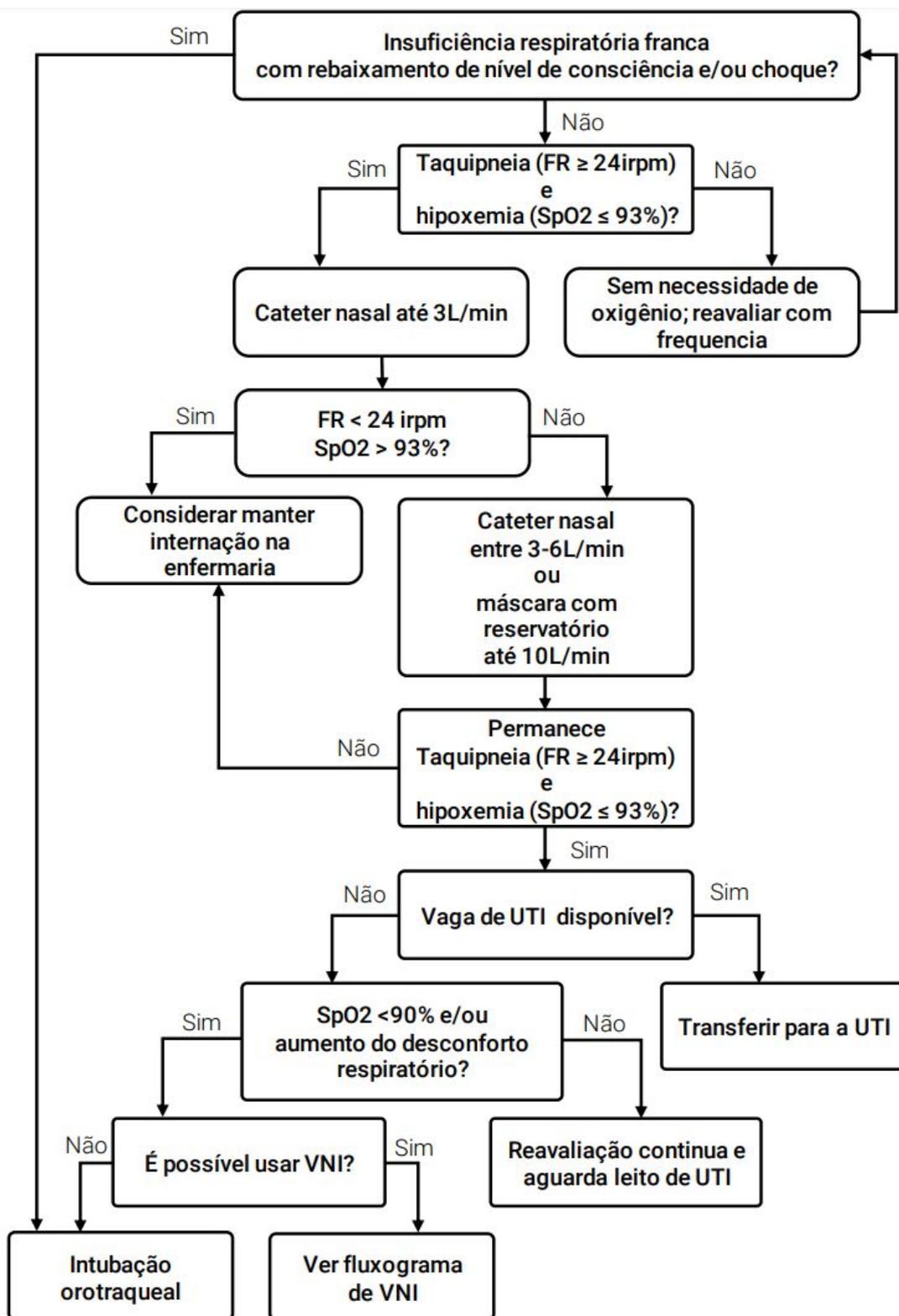


G. Indicação de Intubação Orotraqueal (IOT)

Os pacientes com insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 têm alta chance de necessitar de ventilação mecânica invasiva. Nesse contexto, todos os esforços devem ser realizados para que o procedimento aconteça em momento seguro, “eletivo” e com calma. Isto permitirá um planejamento adequado da equipe que providenciará os materiais necessários para que o procedimento seja realizado de forma segura, minimizando intercorrências com o paciente, exposição controlada aos riscos de contaminação da equipe assistencial e menor chance de falhas na execução do procedimento.

Veja o fluxo abaixo:

Fluxograma para manejo da insuficiência respiratória aguda na enfermaria



Intubação orotraqueal

Importante!

- A proteção da equipe (paramentação e preparação do procedimento) é a etapa inicial fundamental.
- Peça vaga na UTI para transferência do paciente e CHAME AJUDA!
- CASO NÃO TENHA VAGA NA UTI para transferência imediata:
- Considere chamar o time de resposta rápida : Anestesia COVID - ligar nos ramais 17325 (sala de anestesia), ou 17416 (Posto 2), ou 17487 (RPA), 17209 (urgência).

OU

- Utilize a sequência rápida de intubação.
- Tenha um segundo médico e um cirurgião ou outro médico capacitado para obter uma via aérea cirúrgica.

1. Indicações de IOT

Espera-se que sejam raras as necessidades de proceder à intubação orotraqueal na enfermaria. O reconhecimento precoce da Insuficiência respiratória e/ou choque e a estabilização dos pacientes é passo fundamental nesse processo. Além disso, a percepção da piora clínica dos pacientes deve fazer com que se solicite vaga em Unidade de Terapia Intensiva.

Mas, especialmente quando não houver disponibilidade imediata de leito em UTI, ou em ocorrências agudas com o paciente internado, pode ser necessária a intubação orotraqueal na enfermaria. As principais indicações são:

- Pacientes admitidos em Síndrome da Angústia Respiratória Grave que não melhoraram com a oxigenoterapia em cateter (até 6L/min) ou máscara com reservatório (até 10L/min);
- Pacientes que não responderam à tentativa de 30 minutos de VNI, quando esta foi indicada e possível de ter sido realizada;
- Imediatamente, para pacientes que tenham sido admitidos em falência respiratória iminente (respiração paradoxal, rebaixamento da consciência, choque).

2. Proteção da equipe

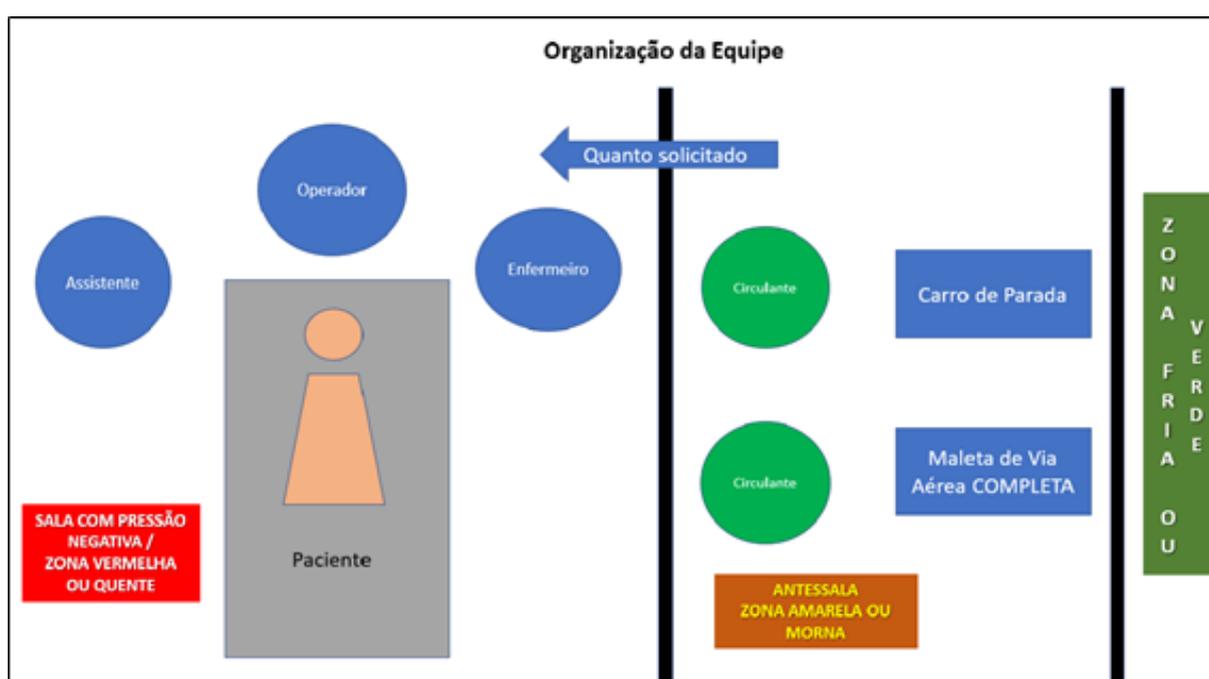
Importante: chame ajuda!

Se perceber a necessidade de intubação orotraqueal, importante chamar por ajuda. Chame um segundo médico que poderá auxiliar no procedimento, se for necessário. Avise o cirurgião ou médico habilitado na obtenção de uma via aérea cirúrgica.

Será estabelecida pelo HC um Time de Resposta Rápida (TRR), que auxiliará nos procedimentos do manejo da Insuficiência respiratória aguda nas enfermarias COVID do HC. Este time, capitaneado pelo departamento de anestesiologia, dará cobertura para as necessidades de IOT nas enfermarias COVID. O TRR deverá ser acionado assim que se identifique um paciente com risco de evoluir para a intubação orotraqueal, e que não haja vaga imediatamente disponível na UIT para transferência. **O TRR deverá ser acionado pelo telefone 19-99882-5614 (Anestesia COVID).**

A intubação orotraqueal é um procedimento de acesso direto à via aérea e um dos que mais expõem a equipe ao risco de contaminação. Por isso orientamos alguns cuidados fundamentais a seguir.

A maioria dos quartos em enfermaria não tem pressão negativa. Devemos minimizar o número de participantes no procedimento. Em geral médico, enfermeiro e fisioterapeuta dentro do quarto do paciente. O carrinho de parada e as medicações ficam do lado de fora do quarto, com um técnico de enfermagem. Toda a medicação é preparada e aspirada fora do quarto, sendo entregue quando solicitado. É feito o kit que é levado para dentro do quarto, tudo já aspirado e nomeado. O segundo médico aguarda fora do quarto.



Recomendações para Intubação Orotraqueal em pacientes portadores de COVID-19 – ABRAMEDE.

Além disso, independentemente da situação clínica do paciente, para entrar no quarto a equipe deve estar toda paramentada de acordo com as recomendações do CCIH: máscara N95, touca, óculos de proteção, face shield, avental impermeável descartável, luvas de cano longo e sapato fechado.

3. Preparação do material

Todo material necessário para intubação convencional deve ser previamente arrumado numa mesa auxiliar:

Relacionados à abordagem da via aérea:

- Tubo orotraqueal 7,0; 7,5; 8,0; 8,5;
- Fio bougie e fio guia;
- Laringoscópio convencional com lâminas curvas 3 e 4; lâmina reta 4 (na ausência do vídeolaringoscópio);
- Filtro HME;
- Dispositivo extraglottico (máscara laríngea ou tubo laríngeo, nº 3, 4 e 5);
- Bisturi nº 22 + cânula de traqueostomia nº 4,5 ou tubo orotraqueal nº 5,0 com *cuff* ou kit próprio de cricostomia por punção;
- Pinça reta (de Kosher) ou curva (de Kelly);
- Estetoscópio;
- Sistema de aspiração fechada.

Ventilador mecânico:

Serão utilizados os ventiladores Monnal T75;

Deve ficar ligado em *stand by* e com os parâmetros que serão utilizados para o paciente já ajustados, antes do procedimento;

Já deverá estar com o filtro HEPA (figura abaixo) (*High Efficiency Particulate Arrestance*) na alça expiratória (virá assim da Unidade Respiratória).



Filtro HEPA no ramo expiratório.

Fármacos:

- Lidocaína 2% sem vasoconstrictor 1,5mg/kg
- Fentanil 2 a 3 ml (100 a 150mcg)
- Etomidato 0,3 mg/kg ou Ketamina 2mg/kg
- Succinilcolina 1-1,5 mg/kg
- Rocurônio 1,2 a 1,5 mg/kg
- Midazolam 5mg/ml 3ml
- Fentanil 50mcg/ml 2ml
- Solução NaCl 0,9% ou Ringer Lactato 500ml
- Epinefrina 1mg/1ml
- Norepinefrina 4mg/4ml

4. O procedimento de intubação

Pense com calma em todos os procedimentos que irá fazer.

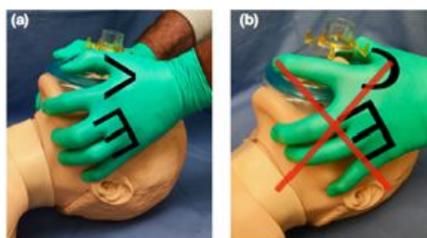
- Posicionar adequadamente o paciente (*sniffing position* ou posição olfativa); pode tentar manter cabeceira elevada (30 a 45 graus) para ganhar “capacidade residual funcional” nestes pacientes.
- Avalie a PA do paciente. Havendo hipotensão, agora ou durante o procedimento, inicie vasopressor (noradrenalina) em veia periférica de grosso calibre (dilua 4 ampolas em 234 mL de SG5% e inicie entre 5 a 10ml/h).

Utilizar a sequência rápida de intubação.

1. **Pré-medicação:** lidocaína na dose de até 1,5 mg/kg (5mL para adulto de 70Kg) pode abolir os reflexos laríngeos (minimiza tosse e dispersão de aerossóis) e potencializar o efeito anestésico de outras drogas, podendo ser utilizada como pré-medicação. Opção à lidocaína é o fentanil (3mcg/Kg = 4ml para adulto de 70Kg).
2. **Pré-oxigenação:** pode ser feita com a bolsa-valva-máscara. Mas lembrar de SEMPRE colocar o filtro (HEPA ou HME) entre a máscara e a bolsa (figura abaixo, à esquerda). Evitar ventilação assistida (“ambuzar”) pelo risco de dispersão de aerossóis. Nesse contexto, deve-se segurar a máscara contra a face do paciente na posição V-E e não C-E (figura abaixo, à direita). Isso deve ser mantido por 3 a 5 minutos, o que permite ao paciente a mínima dessaturação durante a tentativa de laringoscopia e intubação.



Máscara – filtro HME – bolsa



Posição correta em (a) V-E e posição incorreta em (b) C-E.

(Cook TM et al. 2020)

3. **Indução:** após cerca de 3min da infusão de lidocaína, administrar **ketamina** (1,5 a 2mg/Kg – 3mL para adulto de 70Kg); opções: etomidato (0,3mg/Kg – 10mL em adulto de 70Kg) ou propofol (1,5 a 3mg/Kg – 11 a 20mL em adulto de 70Kg).
4. **Bloqueio neuromuscular:** Após 30 segundos da indução. A opção é a succinilcolina 1 a 1,5mg/Kg (7mL em adulto de 70Kg) ou o rocurônio 1,2mg/Kg (8mL em adulto de 70Kg)
5. **Laringoscopia:** após todas as medicações feitas, retirar a máscara e realizar a laringoscopia, preferencialmente com o vídeo-laringoscópio. Sugere-se que você utilize a técnica com a qual tenha mais familiaridade para garantir a máxima chance de sucesso na primeira tentativa.
6. Você pode utilizar o **fio guia** ou o **bougie** para te auxiliar. A intubação sem fio guia também é possível desde que você tenha familiaridade e não antecipe uma via aérea difícil.
7. **Retire o fio guia (ou o bougie)** com cuidado máximo para evitar contaminar a equipe.
8. **Insufle o *cuff*** antes de conectar o ventilador.
9. Durante o procedimento de laringoscopia e passagem do tubo, é recomendado que um membro da equipe pegue o filtro HME que estava sendo utilizado para a pré oxigenação e conecte ao sistema de aspiração fechado. O sistema de aspiração fechado será conectado ao tubo e o circuito do respirador no filtro HME (figura abaixo).



Circuito de aspiração fechado conectado ao tubo;
o ventilador será conectado no filtro HME.

10. Caso o sistema acima não esteja imediatamente pronto, clampeie o tubo com uma pinça reta e conecte o sistema assim que pronto.

11. **Ligue o respirador e comece a ventilação.**

5. Como checar a posição do tubo

Checar com capnografia.

O uso de estetoscópio e a ventilação com o AMBU aumenta muito o risco de contaminação da equipe, e por isso não é indicado pela maioria dos guidelines.

Caso o capnógrafo esteja indisponível, tente avaliar a posição correta do tubo pela expansibilidade torácica, embaçamento do tubo e melhora dos parâmetros clínicos.

Considere a realização de radiografia de ultrassonografia (caso haja profissional treinado) para verificar o posicionamento do tubo em casos duvidosos.

6. E se a intubação falhar?

Caso ocorra falha na primeira tentativa de intubação, e se o paciente mantiver saturação adequada, dependendo da avaliação do médico intubador, pode-se tentar uma segunda vez, novamente com a laringoscopia.

Caso ocorra falha, um dispositivo supraglótico para o resgate pode ser utilizado, sempre acoplado a filtro HEPA para evitar contaminação da equipe. Deve-se utilizar preferencialmente um dispositivo que permita posterior intubação por guia caso esteja disponível, para evitar nova exposição da equipe a um segundo procedimento. No HC dispomos da máscara laríngea.

Nesse caso deve ser chamado imediatamente o cirurgião ou outro médico capacitado para a realização da cricotireoidostomia cirúrgica.

7. Cuidados pós intubação

Fixe o tubo como habitualmente é feito.

Devido à ocorrência frequente de hipotensão pós intubação, fármacos vasopressores e soluções cristalóides devem estar prontamente disponíveis, optando-se preferencialmente pelo uso de vasopressores (Noradrenalina). Noradrenalina pode ser utilizada com segurança em veias periféricas quando diluídas, por um período limitado de tempo.

Fentanil e midazolam podem ser utilizados para a sedação e analgesia imediatas pós-intubação, porém é importante lembrar do seu potencial de bradicardia e hipotensão.

Deve-se realizar acesso venoso profundo (central) e arterial após a intubação, caso indicados, pela mesma equipe, aproveitando os EPIs e

demais preparativos; para isso os materiais deverão ser preparados antes do início da intubação orotraqueal.

Cuidados fundamentais

Caso se utilize a bolsa-valva-máscara, sempre colocar o filtro (HME ou HEPA) entre a máscara e a bolsa.

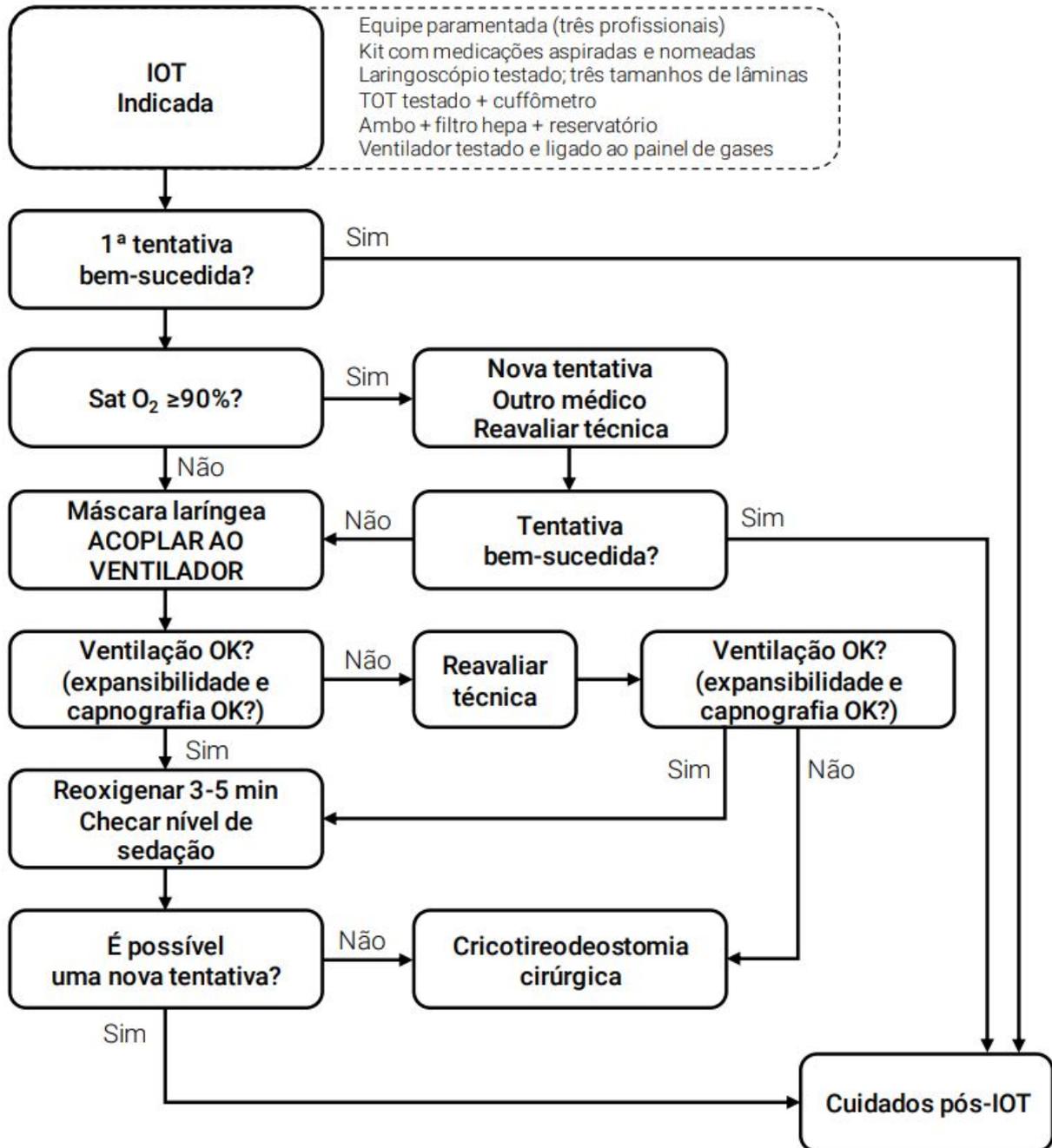
8. Ajuste inicial do ventilador mecânico

A ventilação deverá ser protetora, evitando lesões pulmonares induzidas pela ventilação. Os parâmetros iniciais recomendados são:

- Modo ventilatório Assistido-controlado a volume (VCV)
- VC = 6 ml/kg (tabela no Anexo 2)
- FR = 20 a 24 mrm
- Relação ins/exp = 1:1,5
- PEEP = 10 cmH₂O
- FIO₂ = 60% ou suficiente para saturar 94-96%

Após 15 minutos do início da ventilação deve-se coletar uma gasometria para realização dos ajustes.

Fluxograma: desde a indicação de intubação aos cuidados pós IOT



Tabelas de drogas

Protocolo de Inubação Orotraqueal para Caso Suspeito ou Confirmado de COVID-19

Medicamento	Volume (ml) adulto 70 kg*	Diferença de volume (ml) a cada 10 kg*	Dose	Dose calculada (70kg)	Concentração	Tempo para início de ação	Duração efeito
Lidocaína	5	1	Pré-Indução 1,5m g/kg	105mg	2% (20mg/mL)	45-90 s	10-20 min
Dextrocetamina	3	0,5	Indução 1,5 a 2m g/kg	105 a 140mg	50 mg/mL	30-40 s	5-10 min
Considerar associação com midazolam, caso o efeito sedativo da Dextrocetamina seja insuficiente.							
Bloqueio Nervoso muscular							
Succinilcolina	7	1	1-1,5m g/kg	70m g	10mg/mL (após reconstrução em 10mL de AD)	30-50 s	6-10 min

Opióides Transpulmonares							
Medicamento	Volume (ml) adulto 70 kg*	Diferença de volume (ml) a cada 10 kg*	Dose	Dose calculada (70 kg)	Concentração	Tempo para início de ação	Duração efeito
Fentanila	4	1	Pré-Indução 3mcg/kg	210mcg	50mcg/mL	Imediato	30-60 min
Indução							
Etomidato	10	1,5	0,3 mg/kg	21mg	2m g/mL	10-20s	4-10 min
Midazolam	1,5 a 4	1	0,1 a 0,3 mg/kg	7 a 21m g	5m g/mL	1,5-2,5 min	30-60 min
Propofol	11 a 20	1,5	1,5 a 3 mg/kg	105 a 210mg	10mg/mL	10-50 s	3-10 min
Bloqueio Nervoso muscular							
Rocuronio	8	1	1,2 mg/kg	84m g	10mg/mL	1-1,6 min	23-94 min

*Os volumes foram arredondados para facilitar a administração.

AD= Água destilada

Referências:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044441/>

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044441/>

3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044441/>

4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044441/>

Hipotensão e choque

Importante!

- Fique atento aos sinais clínicos que surgem antes do choque manifesto.
- A principal causa de choque é o séptico.
- Choque cardiogênico e TEP devem ser também sempre procurados.
- Exame físico, ECG e US *point of care* auxiliam na determinação da causa do choque.
- Soluções cristalóides em bolus de 250 a 500mL são a escolha inicial para a ressuscitação.
- Noradrenalina deve ser usada imediatamente em associação ao volume.
- Deve-se dosar o lactato.
- Ao identificar choque na enfermaria, peça vaga imediatamente na UTI.

1. Antecipar o choque na enfermaria

Estima-se que até 30% dos pacientes com necessidade de internação hospitalar em decorrência da COVID-19 evoluam para choque.

Pacientes com choque necessitam de monitorização intensiva e frequentemente de suporte hemodinâmico com uso de drogas vasoativas. Estes pacientes devem ser assistidos prioritariamente em Unidade de Cuidados Intermediários (UCI) ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O tipo mais comum de choque observado nos pacientes diagnosticados com COVID-19 é o Choque Séptico (distributivo). Até o momento, não há elementos com embasamento científico que diferenciem o quadro séptico observado nos pacientes com COVID-19,

do quadro séptico relacionado a outros patógenos (bacterianos ou virais). Desta forma, a abordagem é sindrômica e segue, em linhas gerais, os mesmos princípios já bem estabelecidos para o manejo do choque séptico relacionado a outras etiologias.

As experiências documentadas pelos países que já tiveram grande quantidade de casos de COVID-19 mostram também uma incidência relativamente alta de disfunção cardíaca (ao redor de 20%), notadamente associados à isquemia miocárdica e miocardite. Há também a preocupação com efeitos colaterais de alguns fármacos utilizados na tentativa de tratamento específico da COVID-19 como a hidroxicloroquina e a azitromicina, associados a arritmias cardíacas.

Como a maior parte dos pacientes hospitalizados estará internado em enfermarias, é fundamental que as equipes assistentes destas unidades estejam atentas para o reconhecimento precoce dos sinais de deterioração clínica associados à sepse e ao choque. O **reconhecimento precoce** é fundamental para o **manejo inicial** adequado e melhora do desfecho clínico.

A maioria dos pacientes em internação hospitalar apresenta sinais clínicos e laboratoriais associados à sepse e choque nas horas ou dias que antecedem o diagnóstico pela equipe. Por isso, a **equipe toda** (médica, de enfermagem e de fisioterapia) deve estar atenta aos achados que possam indicar precocemente o quadro de sepse e a evolução para choque séptico. Isso exige a avaliação clínica frequente e cuidadosa do paciente, dos controles de enfermagem (sempre comparar os controles de enfermagem com, no mínimo, as 72 horas anteriores) e dos exames laboratoriais (idealmente comparar a evolução das últimas 72 horas) durante toda a permanência no hospital.

2. Reconhecendo o choque

Quando o choque se manifesta clinicamente, a hipoperfusão sistêmica causa disfunções orgânicas que podem ser reconhecidas clinicamente:

Achados clínicos mais frequentes em pacientes com choque

Alteração de consciência (agitação, delirium, rebaixamento)
Agitação psicomotora
Oligúria
Insuficiência respiratória
Taquipneia
Taquicardia
Hipotensão
- PA sistólica < 90mmHg ou queda de 40mmHG na PA sistólica em relação ao normal do paciente.

Bradicardia é incomum, e quando presente em pacientes com choque deve levantar a suspeita de uma bradiarritmia como causa do choque, ou indica fase avançada do choque e paciente com risco de parada cardiorrespiratória iminente.

3. Principais etiologias do choque na COVID-19

A principal etiologia do choque nos pacientes com COVID-19 é a sepse. O principal esforço deve ser pelo **RECONHECIMENTO PRECOCE** de sepse e de choque séptico.

Nem sempre é fácil identificar sepse. O consenso mais recente (Sepsis-3, 2016) valorizou a presença de disfunções orgânicas associadas à uma infecção, que quando novas e sem causa conhecida indicam a possibilidade de sepse.

Pelo Sepsis-3, o diagnóstico de sepse se daria pelo aumento do escore SOFA em 2 ou mais pontos. O uso do SOFA depende de exames laboratoriais, e o mesmo consenso sugere um escore simplificado, o *quick-SOFA* (*qSOFA*). Como triagem inicial, a presença de 2 pontos ou mais está associada à maior mortalidade e levanta suspeita de sepse, indicando avaliação cuidadosa, coleta de exames para avaliação do SOFA, internação e provavelmente o tratamento inicial.

quick-SOFA (qSOFA)	
Alteração do estado mental (Glasgow <15)	1 ponto
Hipotensão (PAS <100 mmHg)	1 ponto
Taquipneia (FR >22 irpm)	1 ponto

Estudos recentes mostram que o qSOFA é um bom preditor de mortalidade mas não é sensível para o diagnóstico, e por isso ainda não podemos descartar os critérios de SIRS (pelo menos 2 critérios dentre: FC > 90bpm; FR > 20irpm, Tax > 38 ou Tax <36; leucocitos: 12000 ou < 4000/mm³) nem o julgamento clínico na identificação de casos de sepse. Por enquanto, uma boa estratégia é combinar as qualidades das ferramentas na avaliação inicial:

Avaliação inicial de sepse: SIRS + qSOFA + julgamento clínico

Para diagnosticar choque séptico, deve-se observar lactato acima de 2 mmol/L e necessidade de vasopressores para manter PAM acima de 65 mmHg após ressuscitação volêmica.

Neste momento é fundamental avaliar a presença de outros tipos de choque (diagnósticos diferenciais).

- Choque cardiogênico: em torno de 20% dos pacientes podem ter complicações cardíacas. As causas são multifatoriais: 1) pacientes são frequentemente idosos e com comorbidades, e pela alta demanda de oxigênio, podem apresentar isquemia miocárdica (infarto); 2) efeito direto do vírus: miocardite aguda foi associada a COVID-19, com insuficiência cardíaca aguda e arritmias podendo ocorrer; 3) efeito das medicações: azitromicina e hidroxicloroquina, por exemplo, podem prolongar o intervalo QT e predispor à taquiarritmias.
- Choque obstrutivo: os pacientes podem ser admitidos na enfermaria diretamente ou ser transferidos da UTI. A internação costuma ser prolongada. Por isso, tromboembolismo pulmonar (TEP) deve ser considerado nos pacientes com choque na enfermaria.

Um desafio adicional é que os pacientes podem ter mais de 1 tipo de choque.

4. Abordagem inicial do choque

A abordagem inicial do choque deve focar em duas frentes que devem ocorrer de forma concomitante:

- Investigação diagnóstica da causa.
- Manejo medicamentoso do choque
 - Volume
 - Droga vasoativa
 - Tratamentos específicos

Ao identificar o choque na enfermaria, **deve ser solicitado leito na Unidade de Terapia Intensiva de imediato.**

5. Investigação etiológica do choque

Para isso deve-se utilizar dados do exame físico, exames complementares (especialmente o ECG) e o US *point of care* (USPOC).

Exame físico: avaliar inicialmente as extremidades. Na Sepsis, como o choque é frequentemente hiperdinâmico, elas costumam ser quentes, e os pulsos, amplos. No entanto, há fase hipodinâmica na sepsis, ou seja, as extremidades podem ser frias e os pulsos, finos. No choque cardiogênico e obstrutivo, as extremidades inicialmente são frias e os pulsos, finos. A presença de estase jugular aumenta a probabilidade de choque cardiogênico e/ou obstrutivo.

Lembrar que a grande maioria dos pacientes internados por COVID-19 terão pneumonia, e portanto, crepitações.

Choque	Tipo de choque		
Achados do exame físico	Séptico	Cardiogênico	TEP
Extremidades	Quentes; podem ser frias	Frias	Frias
Pulsos	Amplos; podem ser finos	Finos	Finos
Veia jugular	Sem estase	Estase	Estase
Outros achados	Aumento do gradiente entre pressão sistólica e diastólica	Sopro cardíaco, taquiarritmias, bradiarritmias	Hiperfonese segunda bulha; macicez na percussão segundo espaço intercostal E

O eletrocardiograma é um exame complementar que pode auxiliar também para o diagnóstico etiológico do choque, caso evidencie alterações como as abaixo:

Choque	Tipo de choque		
ECG	Séptico	Cardiogênico	TEP
Achados	Taquicardia sinusal	Taquiarritmias Bradiarritmias Distúrbios de repolarização Ondas Q Alterações do segmento ST	Taquicardia sinusal S1Q3T3 Bloqueio de ramo D Sobrecarga de câmaras D

USPOC é uma ferramenta adicional ao exame físico. Os achados servem para auxiliar a identificar o provável mecanismo de choque, por meio especialmente dos achados relacionados à avaliação cardíaca e veia cava. Não é exame imprescindível na avaliação do choque na enfermaria, mas caso o aparelho esteja disponível para uso, o profissional seja treinado para a realização e interpretação dos achados, e haja material de proteção do aparelho disponível, pode ser realizado. Os seguintes achados podem ser vistos no USPOC:

Choque	Tipo de choque		
USPOC	Séptico	Cardiogênico	TEP
Coração	Contratilidade normal; Kissing walls	Contratilidade reduzida	VD > VE
Veia cava	Colabada ou normal	Dilatada	Dilatada

Lembrar que os pacientes também podem desenvolver choque hipovolêmico. Nesses casos o mais comum é encontrar sinais clínicos

como mucosas e axilas secas, taquicardia sinusal, extremidades frias, veia cava colabada e contratilidade cardíaca normal.

E, caso o paciente esteja em ventilação mecânica, atelectasia pulmonar ou pneumotórax devem ser avaliados como causa do choque.

6. Manejo do volume

O manejo medicamentoso deve ser iniciado assim que se identifica o choque. Assim, é indicado iniciar a infusão de volume para pacientes com COVID-19, sinais de choque e PA sistólica < 90 mmHg.

A recomendação é para o uso de soluções cristalóides. Dentre essas as soluções “balanceadas” como o ringer lactato podem ser as preferidas pois se associam a menor produção de acidose. O soro fisiológico, “não balanceado” é a segunda opção.

A dose inicial é de 250-500mL da solução, em bolus. No caso do choque séptico, o objetivo é infundir entre 20 a 30mL/Kg em até 3 horas. Nos demais choques, não há uma dose pré definida.

Em qualquer situação, se recomenda avaliação clínica após cada infusão. Havendo melhora clínica (melhora do enchimento capilar, aumento da PA, redução da FC, diurese, sem piora respiratória), pode-se avaliar continuar a infusão. Havendo piora respiratória, é recomendado não infundir novas alíquotas de soro.

Nome	Composição (mEq/L)					Dose inicial
	Na	Cl	K	Ca	Outros	
Ringer Lactato	130	109	4	3	Lactato=28	250-500mL em bolus
Soro fisiológico	154	154	0	0	0	250-500mL em bolus
Ringer Acetato	131	109	4	3	Acetato=28	250-500mL em bolus

7. Drogas Vasoativas

Para iniciar a infusão de droga vasoativa, devemos nos certificar que uma taquiarritmia não seja a causa do choque. Caso se identifique uma taquiarritmia (taquicardia não sinusal) com FC acima de 150bpm, é possível que essa taquiarritmia participe do mecanismo de choque. Nesse caso, é prudente avaliar se o paciente não é candidato à cardioversão elétrica.

Nos demais casos, a maioria, a droga vasoativa deve ser iniciada em associação ao volume, para reverter o estado de choque o mais breve possível. A droga mais indicada inicialmente, considerando o efeito vasopressor e pela Sepsis ser a causa mais provável de choque é a noradrenalina.

Em caso de indisponibilidade da noradrenalina, pode-se utilizar a vasopressina ou a epinefrina.

Nome	Apresentação padrão (1 ampola)	Diluição sugerida (concentração)	Dose inicial	Início da infusão em BIC (Adulto 70Kg) em ml/H
Noradrenalina	4mg/4mL	4 ampolas em 234ml de SG 5% (64mcg/mL)	0,05 a 0,1 mcg/Kg/min	5
Vasopressina	20UI/1ml	1 ampola em 200mL de SF0,9% (0,1 UI/mL)	0,01 a 0,04 U/min	6
Epinefrina	1mg/1ml	1 ampola em 250ml de SF0,9% 4mcg/mL	2 a 10 mcg/min	30
Dobutamina	20ml/250mg	1 ampola em 230ml de SG 5% (1mg/mL)	2,5 a 20 mcg/kg/min	10

As drogas vasoativas podem ser iniciadas em veia periférica de grosso calibre, mas deve ser realizada a passagem de cateter venoso central da forma mais rápida possível.

8. Drogas vasoativas no choque cardiogênico e TEP

Nesses casos não se sabe qual a melhor associação de drogas vasoativas. Costuma-se iniciar com noradrenalina, mas nesses casos é fundamental o tratamento da causa.

9. Exames complementares necessários

Para todos os pacientes em Choque, deve ser dosado imediatamente o **lactato sérico** (gasometria venosa). Pode se relacionar com mortalidade, especialmente quando não há sua redução com o tratamento do choque.

Além do ECG e do lactato, devem ser solicitados, caso não tenham sido coletados recentemente (no dia), ou a depender de nova suspeita clínica:

- Hemograma completo
- Ureia e creatinina
- Coagulograma
- Bilirrubina
- Transaminases
- Troponina
- Dímero D
- Gasometria arterial
- Proteína C reativa
- Urina 1
- Sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio

Caso o paciente tenha um acesso venoso central, pode-se coletar uma gasometria de um cateter bem posicionado para a medição da Saturação venosa central.

10. Tratamento da causa

Lembrar que além do suporte clínico oferecido pelo volume e por drogas vasoativas, deve-se tratar a causa.

No choque séptico, reavaliar as culturas e o tempo de antibioticoterapia para verificar necessidade de uso de esquemas de maior espectro. Procurar focos retidos e reavaliar todos os acessos vasculares e “invasões” como sondas, que deverão ser trocados.

No choque cardiogênico, procurar imediatamente a causa, pois muitos terão tratamento específico, como o IAM e as arritmias. A presença de alterações no eletrocardiograma e a elevação da troponina podem indicar uma disfunção miocárdica. Recomenda-se a avaliação da equipe da Cardiologia.

Na embolia pulmonar, deve-se ponderar as indicações e contra indicações à anticoagulação plena e à trombólise, que poderão ser necessárias pela presença da instabilidade hemodinâmica.

11. Tratamentos em casos de choque refratário

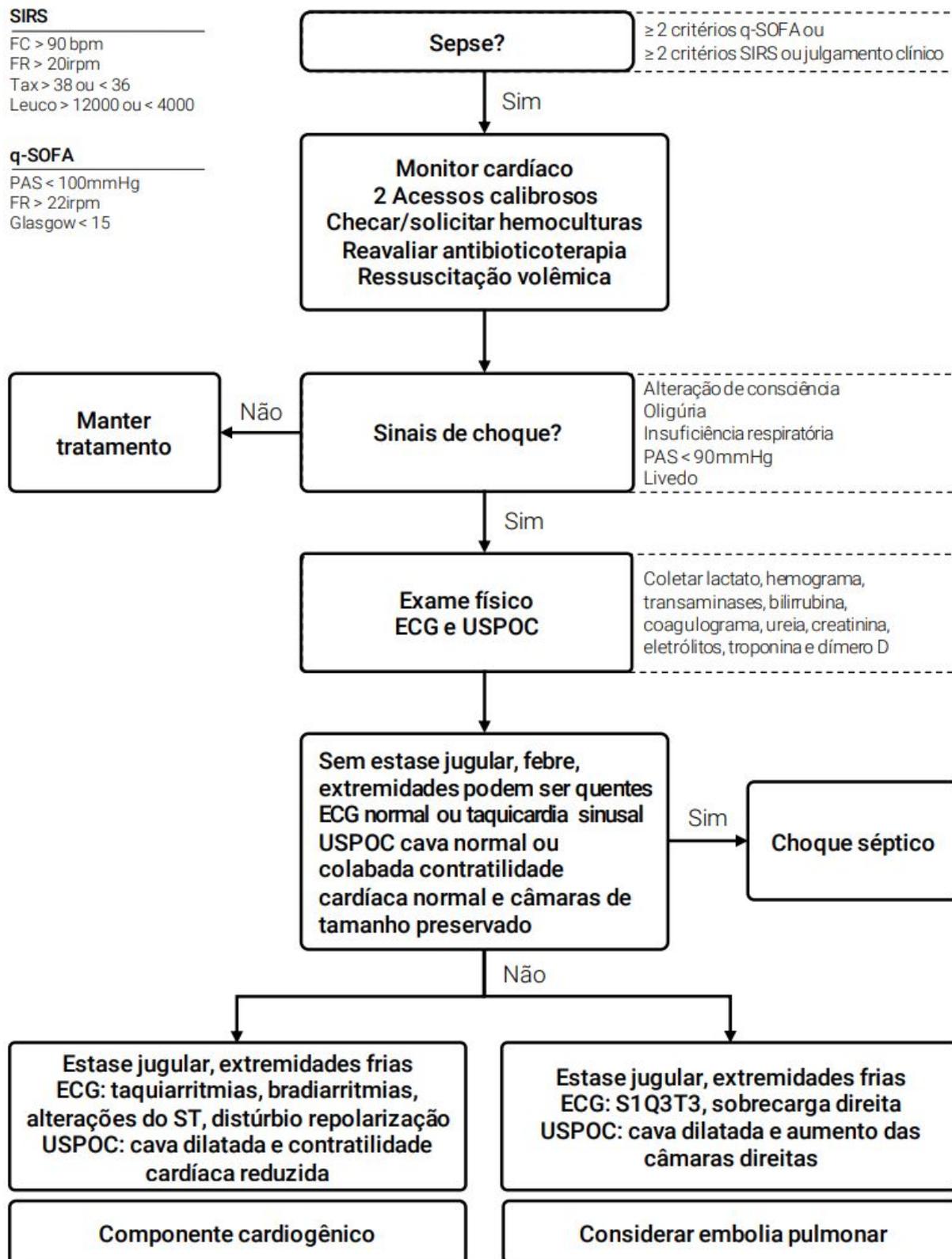
Embora isso deva ocorrer mais frequentemente na UTI, é possível que alguns pacientes permaneçam na enfermaria em choque caso os leitos de UTI não estejam disponíveis. Assim, algumas recomendações podem ser feitas:

- Caso o paciente esteja utilizando noradrenalina em doses ascendentes, pode-se iniciar hidrocortisona (200mg ao dia – 50mg intravenoso a cada 6 horas) após 6 horas do início da

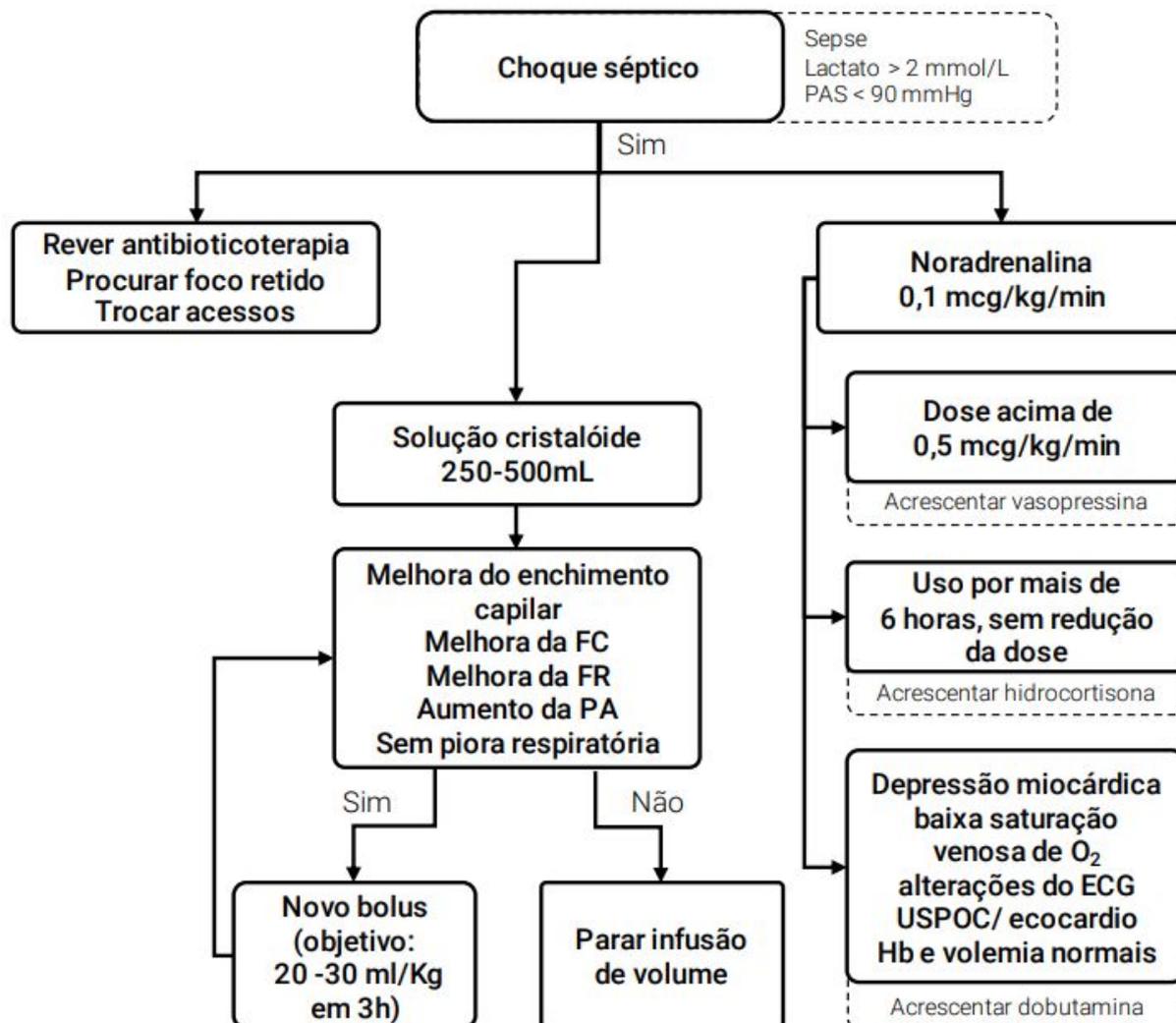
noradrenalina; Isso reverte a possível insuficiência adrenal relativa, comum em casos de choque grave;

- Se for necessário doses de Noradrenalina acima de 0,5mcg/kg/min, iniciar uma segunda droga vasoativa (vasopressina);
- Havendo sinais de disfunção miocárdica associada, iniciar infusão de Dobutamina junto à noradrenalina.

Fluxograma para determinar causa do choque



Fluxograma para manejo do choque



Nome	Apresentação padrão (1 ampola)	Diluição sugerida (concentração)	Dose inicial	Início da infusão em BIC (Adulto 70Kg) em ml/H
Noradrenalina	4mg/4mL	4 ampolas em 234ml de SG 5% (64mcg/mL)	0,05 a 0,1 mcg/Kg/min	5
Vasopressina	20UI/1ml	1 ampola em 200mL de SF0,9% (0,1 UI/mL)	0,01 a 0,04 U/min	6
Dobutamina	20ml/250mg	1 ampola em 230ml de SG 5% (1mg/mL)	2,5 a 20 mcg/kg/min	10

4. Critérios para suspensão da precaução de isolamento

Os critérios e o momento de suspensão do isolamento não estão claros nem são consensuais, dependendo da probabilidade da doença, da gravidade do caso, da disponibilidade de testes e das condições infra-estruturais do sistema de saúde.

No HC da Unicamp, seguiremos neste momento a seguinte normativa.

Casos confirmados

- Manter isolamento até resolução dos sintomas e negatificação do PCR em dois exames coletados com intervalo de 24 horas.
- Pacientes confirmados em condições de alta devem ser encaminhados de alta com isolamento domiciliar até completar 14 dias do início dos sintomas

Casos suspeitos

Os pacientes internados como casos suspeitos serão categorizados pela Seção de Epidemiologia Hospitalar, baseado em história clínica e achados tomográficos, em suspeita forte e fraca.

- **Suspeita forte:** são necessários dois exames de PCR negativos coletados com intervalo de 24 horas para suspensão do isolamento.
- **Suspeita forte em condições de alta** devem ser encaminhados para casa com isolamento domiciliar até completar 14 dias do início dos sintomas.
- **Suspeita fraca:** basta um exame de PCR negativo para suspensão das medidas de precaução.

5. Critérios para alta hospitalar

Os critérios para alta hospitalar também não são consensuais.

É desejável que todos os pacientes em condições clínicas de alta (ver lista abaixo) tenham uma nova TC de tórax.

Será considerado como um paciente passível de ter alta hospitalar da enfermaria COVID-19 a presença de todos os itens abaixo:

- Estar afebril por 72 horas;
- Manter saturação em ar ambiente $\geq 95\%$, sem O₂ suplementar;
 - Individualizar critério para pneumopatas crônicos, especialmente os usuários de oxigenoterapia domiciliar;
- Manter frequência respiratória ≤ 24 ipm;
- Evidência de estabilidade ou melhora dos achados na TC tórax (o exame deve ser discutido caso com radiologista ou profissional com experiência em TC);
 - Considerar alta sem TC caso o exame esteja indisponível (equipamento fora de uso temporariamente).

Importante!

Na infecção COVID-19, sabe-se que pacientes podem deteriorar o quadro clínico, mesmo após uma melhora inicial dos sintomas. Na alta hospitalar, os pacientes devem ser orientados para os sinais de alerta, e ter contato com a equipe de saúde para a eventualidade de ter de retornar ao serviço*.

Além disso, devem manter isolamento domiciliar até completar 14 dias do início dos sintomas.

* Estamos em fase de organização de um sistema de monitoramento dos pacientes após a alta. A proposta inicial é que seja feita monitorização por telefone, diariamente, a partir do dia da alta, de modo a facilitar o retorno do paciente ao serviço, caso haja recrudescimento dos sintomas. Ao ter alta, o paciente receberá uma orientação por escrito para se auto-observar até completar 14 dias do início dos sintomas, com as seguintes explicações:

A equipe médica do Hospital de Clínicas da Unicamp (dr(a). _____) irá entrar em contato com o(a) senhor(a) até que se complete 14 dias desde o início dos sintomas.

Por favor, esteja atento(a) aos seguintes sintomas/sinais, que serão questionados pela nossa equipe médica:

- Estado geral: mantido, melhorado ou piorado
- Febre, mesmo sem medir. Se possível, anotar o valor da temperatura.
- Tosse
- Expectoração
- Falta de ar
- Cansaço
- Dor de cabeça
- Outro sintoma (especificar)

6. Notificação

Importante!

- Trata-se de doença de notificação obrigatória
- A notificação deve ser feita pela equipe assistencial ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NVE-SEH “ Prof. Dra. Maria Priscila de Oliveira Papaiordanou” - ramal 18214 ou 18222

7. Declaração de óbito

Importante!

A Declaração de Óbito deverá ser preenchida pelo médico que assistiu ao paciente (Código de Ética Médica). Em virtude da pandemia e pelos decretos do Ministério da Saúde, as seguintes resoluções foram tomadas:

- O Serviço de Verificação de Óbito (SVO) não receberá casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 maiores de 10 anos de idade;
- Todos os óbitos ocorridos no serviço, mesmo com menos de 48 horas de internação, devem ter a declaração de óbito preenchida pelo médico assistente.
- CID - Não preencher, espaço destinado aos codificadores dos serviços de estatística dos municípios.
- O médico é responsável não só por atestar as causas de óbito, mas pelo preenchimento e assinatura de toda a declaração de óbito.

Pelos motivos postos acima, é fundamental ao médico assistente estar ciente das recomendações de como proceder ao preenchimento da Declaração de Óbito.

Nesse contexto, vale lembrar alguns aspectos básicos e definições para auxiliar no Preenchimento da Declaração de Óbito.

- **Causas de morte:** doenças ou estados mórbidos ou lesões que produziram a morte ou contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou da violência que produziu estas lesões.
- **Causas intermediárias:** Estados mórbidos que produziram a causa terminal
- **Causa terminal:** doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte

- **Causas associadas (outras condições):** outras condições significativas que contribuíram para a morte e que não entraram, porém na sequência que determinou a morte. Registradas na Parte II do Bloco V da declaração de óbito.

Abaixo, um exemplo de como seria o preenchimento do Atestado considerando as definições acima, em linhas gerais:

Registrar apenas uma doença, alteração ou lesão em cada linha.

Para cada causa registrada, indicar, na casela à direita, o tempo aproximado entre o início da doença e a morte (em horas, dias, meses ou anos). Se este tempo for desconhecido, preencher “desconhecido”.

Não colocar siglas: IAM, FA, IRC, BAV, etc.

ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL		ASSISTÊNCIA MÉDICA		DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:	
<input checked="" type="checkbox"/> A morte ocorreu <input type="checkbox"/> Na gravidez <input checked="" type="checkbox"/> No abortamento <input type="checkbox"/> No parto <input checked="" type="checkbox"/> Até 42 dias após o término da gestação <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos		<input checked="" type="checkbox"/> De 42 dias a 1 ano após o término da gestação <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Não recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado		<input checked="" type="checkbox"/> Recupera? <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	
V Condições e causas do óbito	CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.	ANOTE SOBRENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA		Tempo aproximado entre o início da doença e a morte	CID
	CAUSAS ANTERIORES Estado mórbido, ou estados, que produzem a causa acima registrada, mantendo-se em último lugar a causa básica.	Devido ao termo consequência de:			
		causa imediata ou terminal			
		Devido ao termo consequência de:			
		causa intermediária			
	Devido ao termo consequência de:				
	causa intermediária				
	Devido ao termo consequência de:				
	CAUSA BÁSICA DA MORTE				
	Doença associadas (Comorbidade)				

Particularidades de preenchimento da declaração de óbito

Diagnóstico confirmado de COVID-19:

Todos os óbitos confirmados por COVID-19 deverão ser classificados com o CID - B34.2 (Infecção por Coronavírus de localização não especificada). No caso de óbito que o médico mencionar na Declaração de Óbito “Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS”, ou “Doença Respiratória Aguda” devido ao COVID-19, deverá ser classificado com o CID - U04.9.

Exemplos:

ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL		ASSISTÊNCIA MÉDICA	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:
37) A morte ocorreu 1 <input type="checkbox"/> Na gravidez 3 <input type="checkbox"/> No abortamento 5 <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o término da gestação Ignorado 2 <input type="checkbox"/> No parto 4 <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o término da gestação 8 <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos 9		38) Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	39) Necropsia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado
V Condições e causas do óbito	40) CAUSAS DA MORTE	ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA	
	PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.	a	COVID - 19 10 dias B34.2
	CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica.	b	
		c	
	PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.	d	Hipertensão Arterial Sistêmica 10 anos I10 Diabetes Mellitus 7 anos E14.9

ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL		ASSISTÊNCIA MÉDICA	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:
37) A morte ocorreu 1 <input type="checkbox"/> Na gravidez 3 <input type="checkbox"/> No abortamento 5 <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o término da gestação Ignorado 2 <input type="checkbox"/> No parto 4 <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o término da gestação 8 <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos 9		38) Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	39) Necropsia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado
V Condições e causas do óbito	40) CAUSAS DA MORTE	ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA	
	PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.	a	Doença respiratória aguda 4 dias U04.9
	CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica.	b	COVID - 19 10 dias B34.2
		c	
	PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.	d	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 10 anos J44.9 Doença Cardíaca Hipertensiva 15 anos I11.9

Diagnóstico suspeito de COVID-19:

Nesse caso se enquadram pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) e/ou suspeita de COVID-19 que ainda não tem diagnóstico etiológico e estão aguardando exames de confirmação (*swab* e PCR).

Neste caso a Declaração de Óbito deve ser preenchida como abaixo.

ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL		ASSISTÊNCIA MÉDICA		DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:			
37	A morte ocorreu	38	Recheu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte?	39	Necrópsia?		
	1 <input type="checkbox"/> Na gravidez 3 <input type="checkbox"/> No abortamento 5 <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o término da gestação 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		
2 <input type="checkbox"/> No parto 4 <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o término da gestação 8 <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos							
40	CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte. CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica.	ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA			Tempo aproximado entre o início da doença e a morte	CID	
		a	MORTE A ESCLARECER - AGUARDA EXAMES				
		b	Devido ou como consequência de:				
		c	Devido ou como consequência de:				
		d	Devido ou como consequência de:				
	PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.						

Nesses casos de óbitos em pacientes com suspeita clínica de COVID-19, incluindo aqueles com SARA, caso ainda não tenha sido realizada antes do óbito, deve-se coletar *swab* nasal e orofaríngeo até 24 horas post mortem.

8. Referências bibliográficas

1. Recomendações da Secretaria de Saúde do Governo do Estado de São Paulo.
2. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. OMS março/2019.
3. Alhazzani A et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
4. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
5. Brewster DJ et al; Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Medical J of Australia*.
6. Protocolo do manejo clínico do novo coronavírus. Ministério da Saúde. Março 2019.
7. Penna Guimaraes H et al. Recomendações para Intubação Orotraqueal em pacientes portadores de COVID-19. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)
8. Cook TM et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia* 2020 doi:10.1111/anae.15054.
9. Yan L et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR*:214, June 2020.

10. Shi H et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.
11. Zu Z Y et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* 2020.
12. Yuan M et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Plos One* 2020.
13. Inui S et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020.

Anexo 1 - Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) na COVID-19

Várias drogas estão sendo testadas em protocolos de investigação como antivirais para COVID-19. Um registro destes protocolos de pesquisa pode ser acessado no site da Organização Mundial de Saúde (www.who.int/ictrp/en/) e no site Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19). Alguns agentes têm sido testados baseando-se em séries observacionais, ou mesmo em evidências de ação anti-viral detectada em estudos in vitro.

Dentre estes, destacam-se a cloroquina (CQ) e seu análogo hidroxicloroquina (HCQ), fármacos derivados da 4-aminoquinolonas. Estas drogas são utilizadas há muito tempo para a prevenção e tratamento de malária (CQ) e de várias doenças auto imunes, tanto reumatológicas (HCQ), (artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico) quanto dermatológicas (HCQ).

As possíveis ações antivirais das 4-aminoquinolonas têm sido estudadas contra vários tipos de vírus desde os anos 1960 (Gothberg LA). Sua eficácia é variável contra vários tipos de vírus para os quais foram testadas (Ferner RE & Aronson JK, 2020) e achados in vitro nem sempre têm levado a resultados clínicos consistentes, possivelmente devido à complexa farmacocinética das 4-aminoquinolonas (Gustafsson, 1983).

CQ e HCQ parecem aumentar pH intracelular e inibir a atividade lisossômica nas células apresentadoras de antígenos. Este processo pode reduzir a ativação, diferenciação das células T e expressão de proteínas co-estimuladoras (por exemplo, CD154 no CD4+ Células T) e a produção de citocinas por células T e células B (por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF).

Além de um papel na imunomodulação, a HCQ e a CQ inibem a ligação ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2) e a fusão da membrana, por meio da glicosilação terminal da ACE-2, duas etapas principais que são necessárias para a entrada do coronavírus na célula (Savarino A, 2003; Savarino A, 2011; Savarino A, 2006; Colson P, 2020; Yao X, 2020; Wang M, 2020). Estudos experimentais têm sugerido potencial ação antiviral da HCQ contra SAR-Cov-2 (Gao 2020; Liu J, 2020) e em alguns países tem sido recomendado seu uso em pacientes com diagnóstico COVID-19.

O Ministério da Saúde do Brasil, ponderando a existência de algumas evidências, embora fracas da ação destas drogas na replicação viral, (alguns estudos pequenos e com potencial de viés importante mostrando resultados ainda incertos em desfechos clínicos), mas ao mesmo tempo a magnitude da pandemia COVID-19, associada à inexistência de tratamento sabidamente eficaz, e o baixo custo e a disponibilidade da droga no país, publicou em primeiro de abril de 2020 a seguinte NOTA INFORMATIVA N° 6/2020-DAF/SCTIE/MS, que diz:

“Ministério da Saúde do Brasil disponibilizará para uso, em casos confirmados e a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. ... essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas.”

Sobre a eficácia e segurança de CQ e HCQ

Na revisão da literatura disponibilizada na Diretriz para Diagnóstico e tratamento da COVID-19, do Ministério da Saúde de 6 março 2020, são citados dois ensaios clínicos com pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19. São ensaios com pequeno número de participantes que apresentam alto risco de viés, sem que se tenha conseguido concluir sobre a eficácia (certeza da evidência muito baixa).

No estudo de Chen (2020a), estudo clínico aberto randomizado foi utilizado HCQ (400mg/ dia por 5 dias, n=15) versus tratamento padrão (n=15). Não houve diferença na replicação viral em orofaringe por PCR no sétimo dia, nem na progressão radiológica nem na mortalidade entre os grupos. Também não foram descritos eventos adversos relevantes, além de diarreia (2), piora do quadro clínico e suspensão do tratamento (1), aumento de AST) (1) no grupo HCQ, e aumento da creatinina (1), anemia (1), aumento de AST (1) no grupo controle.

No estudo de Gautret et al (2020), que foi um estudo clínico aberto não randomizado foram incluídos 40 pacientes, sendo HCQ 600mg/dia por 10 dias (n=20), HCQ + azitromicina (n=6) e tratamento padrão (n=16). Houve diferença na detecção viral no sexto dia favorecendo o grupo HCQ (p= 0,001). Neste estudo não há informações sobre progressão radiológica, eventos adversos, ou mortalidade.

Revisão sistemática realizada por Pacheco et al (2020) incluiu o estudo de Chen (2020a) e o de Gautret (2020), e um terceiro ensaio randomizado de Chen (2020 b). Este último incluiu 62 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 e com pneumonia. Foram 31 pacientes que receberam HCQ (400mg/d por 5 dias) versus 31 com tratamento padrão. Pacientes do grupo HCQ apresentaram melhora clínica e diferença na progressão radiológica, sem diferença relevantes em eventos adversos (rash cutâneo em 1, e cefaleia

em 1 paciente. Na revisão sistemática de Pacheco et al (2020), os autores concluem que, baseando-se nos achados destes 3 estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta.

Outra revisão sistemática com estudos in vitro e in vivo, realizada por Cortegiani et al 2020, teve como objetivo resumir as evidências sobre a cloroquina para o tratamento de COVID-19. Foram incluídos seis artigos (uma carta narrativa, um estudo in vitro, um editorial, trabalho de consenso de especialistas, dois documentos de diretrizes nacionais) Foram tabulados os 23 ensaios clínicos em andamento na China, sem que haja informações sobre os resultados dos mesmos. Os autores concluíram que existem evidências pré-clínicas de eficácia e evidências de segurança da cloroquina pelo uso de longa data em outras condições clínicas.

A Organização Pan-americana de Saúde (PanAmerican Health Organization, PAHO) na revisão rápida sobre CQ e HCQ (2020) conclui que ainda não há evidências de alta qualidade sobre benefícios e malefícios. O que existe são dois pequenos estudos (os mesmos incluídos na revisão da Diretriz do MS) em que ambos apresentam muitas restrições metodológicas e são, na melhor das hipóteses, evidências de baixa qualidade.

O painel de diretrizes da IDSA (Infectious Diseases Society of America) no guia de tratamento e manejo de pacientes com COVID-19, atualizado em 11 de abril de 2020, recomenda que os tratamentos para COVID-19 sejam realizados preferencialmente no contexto de Ensaios clínicos. Quando a inclusão de pacientes em ensaios clínicos não for viável, o painel incentiva a criação de registros locais ou colaborativos para avaliar sistematicamente a eficácia e a segurança dos medicamentos para contribuir com a base de conhecimento (Bhimraj A).

O posicionamento da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre o uso de medicações *off-label* para COVID-19 (www.who.int/news-room/

commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19)(*), recomenda que tais medicações devem ser usadas preferencialmente em ensaios clínicos. Caso isso não seja possível, é eticamente apropriado oferecer intervenções *off-label*, considerando uma situação emergencial na qual não existe outro tratamento efetivo e que não é possível iniciar estudos clínicos imediatamente. Para tanto, o paciente ou seu representante legal deve dar seu consentimento informado, e o uso emergencial do tratamento será monitorado, os resultados documentados e compartilhados com a comunidade médica e científica.

Anexo 1 - Referências bibliográficas

- OMS , protocolos clínicos : <https://www.who.int/ictrp/en/>
- Clinic Trials:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=&cntry=&state=&city=&dist.>
- Gothberg LA. Severe infectious mononucleosis treated with chloroquine phosphate. *J Am Med Assoc* 1960;173:53-7. 10.1001/jama.1960.7302019001601213851408
- Ferner RE & Aronson JK, *BMJ* 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432.
- Gustafsson, LL, Walker O, Alván G, et al . Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:471-9. 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01532.x 6849784).
- 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; 3:722-727.
- Savarino A. Use of chloroquine in viral diseases *Lancet Infect Dis.* 2011 Sep; 11(9): 653–654. Published online 2011 May 5. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70092-5 PMID: PMC7128223
- Savarino A, Trani LD, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine *Lancet Infect Dis.* 2006 Feb; 6(2): 67–69. Published online 2006 Jan 24. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9 PMID: PMC7129
- Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105923. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.107.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

- Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine is effective inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16. Disponível em:<https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0>.
- NOTA INFORMATIVA N° 6/2020-DAF/SCTIE/MS.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT. Diretriz para o Diagnóstico e Tratamento da Covid-19. 6 de março 2020; versão 1. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/01/MS---0014223901---Nota-Informativa-n---6-2020-DAF-SCTIE-MS.pdf> (Acessado em 10 de abril 2020).
- Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. [Chen 2020a]
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. 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.2020.1059.
- Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/10/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>. Acessado em: [11 Abril, 2020]
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>. [Acessado em 10 de abril de 2020]. [Chen 2020b].
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. March 11th 2020 on line. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
- PAHO.COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. Institutional communication. PanAmerican health Organization. Updated April 6th, 2020.
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. www.idsociety.org/COVID19guidelines Last updated April 11, 2020 at 10:58 AM EDT.
- Organização Mundial de Saúde (OMS), <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>.