

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**DIRETRIZ INSTITUCIONAL
EXAMES COMPLEMENTARES E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
PARA PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19**

Versão 4 - 18/09/2020

A. EXAMES COMPLEMENTARES:

A maioria dos **casos leves** de COVID-19 pode ser manejada ambulatorialmente e **não requer a realização de exames complementares rotineiramente**. Contudo, caso haja indicação clínica, pode-se solicitar hemograma, creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP, LDH e proteína C reativa.

Para os casos **moderados ou graves**, admitidos em enfermaria ou centro de terapia intensiva (CTI), recomenda-se a realização dos seguintes exames **na admissão**:

- Hemograma
- Creatinina
- Uréia
- Sódio e Potássio
- TGO e TGP
- LDH
- Proteína C reativa
- TP e TTPa
- D-Dímeros
- Ferritina
- Gasometria arterial
- Rx de tórax AP no leito

O monitoramento diário por exames laboratoriais é desnecessário e desaconselhado, e a sua repetição deve ser baseada no julgamento clínico, guiado pelo quadro do paciente, comorbidades e evolução clínica.

As recomendações abaixo são apenas sugestões do intervalo mínimo entre os exames em pacientes internados em duas situações distintas (enfermarias ou CTI) e objetivam a racionalização das solicitações. Complicações específicas podem requerer repetições em intervalos menores, ou mesmo a adição de outros exames laboratoriais ou de imagem.

Pacientes em enfermarias:

- Hemograma: a cada 72hs
- Creatinina: a cada 72hs
- Sódio e Potássio: a cada 72hs
- TGO e TGP: a cada 72hs
- Proteína C reativa: a cada 72hs
- TP e TTPa: a cada 72hs
- LDH: semanal
- D-Dímeros: apenas na admissão e na alta hospitalar.
- Ferritina: apenas na admissão.
- Gasometria arterial: apenas na admissão. Repetir apenas se houver piora respiratória.

Pacientes em terapia intensiva:

- Gasometria arterial: diariamente
- Creatinina: a cada 48hs
- Uréia: a cada 48hs
- Sódio e Potássio: a cada 48hs
- TGO e TGP: a cada 48hs
- Hemograma: a cada 72hs
- Proteína C reativa: a cada 72hs
- TP e TTPa: a cada 72hs
- LDH: a cada 72hs
- D-Dímeros: apenas na admissão e na alta hospitalar. Repetir se piora clínica.
- Ferritina: apenas na admissão e se houver piora clínica.

B. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID-19:

No momento, o manejo de casos moderados e graves de COVID-19 incluem oxigenioterapia suplementar, corticosteroides e profilaxia de fenômenos tromboembólicos. Além disso, deve-se avaliar a possibilidade de infecção bacteriana concomitante, tanto no início do quadro, dentro da síndrome pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave, quanto nos casos com internação prolongada, que já trataram PAC grave, mas apresentem piora do padrão respiratório, com ou sem ventilação mecânica.

Manejo da PAC grave associada à COVID-19 no início da internação:

1) Ceftriaxona

Deve ser administrada na presença de critérios clínicos e radiológicos de pneumonia bacteriana.

Posologia: 2 g EV, 1 vez ao dia.

Obs.: A dose única diária tem como objetivo reduzir a exposição da equipe ao paciente com suspeita de COVID-19.

2) Azitromicina

Deve ser administrada na presença de critérios clínicos e radiológicos de pneumonia bacteriana.

Posologia:

Endovenosa: 500 mg EV, 1 vez ao dia, por 5 dias

Oral: 500 mg VO 1 vez ao dia por 5 dias

3) Oseltamivir

Deve ser administrado na presença de síndrome gripal, caso o paciente pertença a grupo de risco, ou na presença de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), **desde que em ambos os casos, o quadro clínico tenha se iniciado a menos de 48 horas.**

Posologia: 75 mg VO de 12/12 horas por 5 dias.

Síndrome gripal: definida pela presença de febre + tosse + mialgia, artralgia ou cefaleia.

Grupo de risco: pacientes com comorbidades: pneumopatias (incluindo asma), tuberculose de todas as formas, cardiovasculopatias (excluindo HAS controlada), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes), transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem comprometer a função respiratória ou aumentar risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesão medular, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, acidente vascular encefálico ou doenças neuromusculares), imunossupressão associada a medicamentos, neoplasias, HIV/aids ou outros, obesidade (especialmente se índice de massa corporal ≥ 40 em adultos); ou suspeita de gripe e com síndrome respiratória aguda grave.

Manejo da COVID-19 e complicações da fase pulmonar e inflamatória da doença:

4) Corticoterapia

Administração de corticoide pode ser considerada após 7 dias do início dos sintomas, se:

a) Necessidade de suplementação de $O_2 > 4$ L/min ou aumento de 20% da necessidade de O_2 suplementar em 24h.

Nesses casos, recomenda-se o uso de Metilprednisolona, reservando a utilização de Dexametasona como primeira escolha para os casos de síndrome de ativação macrofágica (escore ≥ 169) ou de encefalite viral, **figura 1**.

Posologia: Metilprednisolona 0,7 a 1,0 mg/Kg EV por dia (dose diária total dividida em duas administrações diárias, de 12/12h) por 3 dias, podendo-se prorrogar por 7 dias se houver resposta satisfatória ao tratamento (melhora clínica e radiológica).

Posologia: Dexametasona EV 16 mg/dia, na ausência de infecção bacteriana concomitante. Se houver infecção bacteriana, reduzir a dose à metade (8 mg/dia).

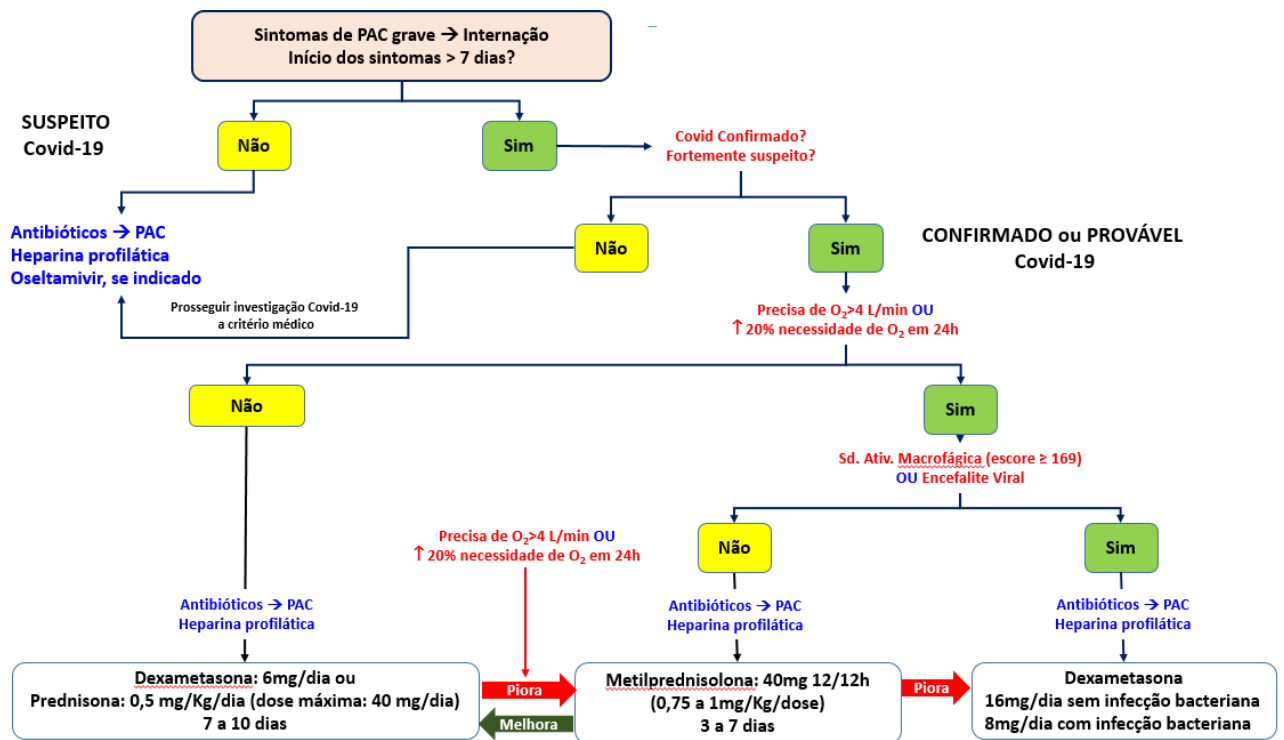
Caso paciente mantenha PCR ≥ 10 mg/dL e sem evidência de infecção bacteriana concomitante, discutir com equipe especializada o uso de terapias específicas.

Figura 1. Escore para síndrome de ativação macrofágica (SAM)			
	Pontuação		Pontuação
Temperatura (°C)		Fibrinogênio (mg/dL)	
< 38,4	0	> 200	0
38,4 a 39,4	33	≤ 200	30
> 39,4	49		
		Ferritina (ng/mL)	
Organomegalia		< 2000	0
Nenhuma	0	2000 – 6000	35
Hepato OU esplenomegalia	23	> 6000	50
Hepato E esplenomegalia	38		
		AST (UI/L)	
Número de citopenias*		< 30	0
Uma linhagem	0	≥ 30	19
Duas linhagens	24		
Três linhagens	34	Hematofagocitose em aspirado de medula	
		Não	0
Triglicérides (mg/dL)		Sim	35
< 150	0		
150 a 354	44	Imunossupressão	
> 354	64	Não	0
		Sim	18
Se soma ≥ 169 pontos, considerar SAM. Adaptado de Arthritis Rheumatol 2014;66;2613-20			

*Hb ≤ 9 g/dL; GB ≤ 4000/mm³; PLQ ≤ 100.000 mm³

b) Nos casos em que paciente precisa de oxigênio, tem marcadores inflamatórios alterados, requer internação e não preenche os critérios acima.

Nesses casos prescrever Dexametasona 6mg/dia (0,075mg/Kg/dia) ou Prednisona 40 mg/dia (dose: 0,5 mg/kg/dia) por 7 a 10 dias. Caso paciente apresente piora do quadro clínico com aumento da necessidade de oxigênio como mencionado no item anterior, trocar para Metilprednisolona – vide doses acima (fluxograma abaixo).



c) Monitorização dos efeitos adversos ao uso de altas doses de corticoides:

Potenciais efeitos adversos: hiperglicemia ou agravamento do diabetes mellitus, hipertensão arterial, infecções secundárias, alterações psiquiátricas, sangramento gastrointestinal, sepse, insuficiência cardíaca e tromboembolismo venoso, além de possíveis interações medicamentosas.

Embora o uso de corticoterapia para pacientes com COVID-19 seja recomendado por período de tempo relativamente curto, em casos excepcionais, o tempo de uso de corticoide pode ser prolongado, como nas alterações pulmonares sequelares, por exemplo, a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* - BOOP) e a pneumonia aguda fibrosante (*acute fibrinous and organizing pneumonia* – AFOP).

Após suspensão da corticoterapia em pacientes que usaram corticoides em altas doses por mais de 3 semanas e na presença de choque hipovolêmico refratário, deve-se atentar para a possibilidade de insuficiência adrenal decorrente da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Nesse caso, o paciente pode se apresentar com náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão postural e choque, sintomas semelhantes aos observados na recuperação do COVID19. A supressão do eixo HPA secundária à corticoterapia pode persistir por semanas ou meses após cessação do uso.

d) Retirada gradual da corticoterapia em pacientes com uso prolongado dessa terapêutica:

A insuficiência adrenal pode ocorrer em pacientes que receberam dose equivalente superior a 7,5mg/dia de prednisona ou 0,75mg/dia de dexametasona por mais que 3 semanas (ver **tabela 1** sobre potências relativas dos glicocorticoides). Nestas situações, deve ser considerada a retirada gradual com redução progressiva da dose do glicocorticoide, conforme descrito na **tabela 2**.

Se necessário o uso de glicocorticoides em pacientes com COVID-19 por período igual ou superior a 3 semanas, considerar, após a alta da UTI, substituir a dexametasona ou a metilprednisolona pela prednisona, para posterior retirada progressiva desta medicação, ministrando a dose diária pela manhã a partir da dose de prednisona 5mg/dia, conforme sugerido na **tabela 2**.

Durante a suspensão da dose, observar e orientar os pacientes sobre sinais e sintomas de insuficiência adrenal secundária. Na presença de quadro sugestivo desta complicação e dificuldade de retirada do corticoide, contatar o Serviço de Endocrinologia para discussão do caso e avaliação do eixo HPA, se indicado. Na alta hospitalar, fornecer carta de risco de insuficiência adrenal.

Tabela 1. Potências relativas dos glicocorticoides quanto as suas atividades anti-inflamatória e mineralocorticoide

	Hidrocortisona	Acetato de Cortisona	Prednisona	Prednisolona/ Metilprednisolona	Dexametasona/ Betametasona
Potência glicocorticoide ou anti-inflamatória relativa	1	0,8	4	4/5	30
Dose equivalente (mg)	20	25	5	5/4	0,75
Potência mineralocorticoide relativa	1	0,8	0,8	0,8/0,5	0
Meia vida (horas)	8-12	8-12	12-36	12-36	36-72

Tabela 2: Retirada progressiva do glicocorticoide de pacientes com COVID-19 em uso de dexametasona (em dose equivalentes de prednisona $\geq 40\text{mg}/\text{dia}$) por 3 ou mais semanas. Após a alta da UTI, trocar a dexametasona pela prednisona, segundo a sugestão abaixo.

Períodos de redução da dose	Dose diária de Prednisona
3 dias	20mg
3 dias	10mg
3 dias	7,5mg
1 semana	5mg
1 semana	5mg/2,5mg em dias alternados
1 semana	2,5mg
Retirada completa	Observar sintomas e sinais

5) Prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas em pacientes com covid-19

As considerações acerca da prevenção e tratamento das complicações tromboembólicas em pacientes com COVID-19 foram agrupadas em 3 cenários:

a) Profilaxia de Tromboembolismo Venoso (TEV) durante a hospitalização

b) Tromboprofilaxia estendida após alta hospitalar

c) Tratamento de Tromboembolismo Venoso

a) Profilaxia de Tromboembolismo Venoso (TEV) durante a hospitalização

Todos os pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19 devem receber tromboprofilaxia farmacológica, com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF), a menos que apresentem contraindicação absoluta, como sangramento ativo ou plaquetopenia grave (contagem plaquetária inferior a $25 \times 10^9/\text{L}$). A **tabela 1** contém os fatores de risco associados a maior risco de sangramento.

A HBPM tem sido utilizada preferencialmente em função da melhor posologia (uma vez ao dia) e menor associação com trombocitopenia induzida por heparina (HIT) quando comparada à HNF. Alternativamente, o fondaparinux pode ser considerado, particularmente para pacientes com o diagnóstico de HIT. Caso a tromboprofilaxia farmacológica seja contraindicada, a profilaxia mecânica deve ser usada como alternativa.

Tabela 1: Fatores de risco para sangramento
Sangramento Ativo
Distúrbios hemorrágicos adquiridos (como Insuficiência Hepática Aguda)
Uso concomitante de anticoagulantes
Punção lombar/ peridural/ raquianestesia esperada nas próximas 12 h
Punção lombar / peridural / raquianestesia nas últimas 4 horas
Acidente Vascular Cerebral Agudo
Hipertensão sistólica não controlada (230x120 mmHg ou maior)
Distúrbios hemorrágicos hereditários não tratados
Trombocitopenia < 25 × 10 ⁹ /L ¹

Adaptado de *Nice Clinical Guidelines 92 – Venous thromboembolism*. 2010

¹Valor de plaquetas sugerido pela *American Society of Hematology (ASH) COVID Resources* (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>) 2020 e pela *International Society of Hematology (ISTH)* em Thachil J *Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.

Embora o risco trombótico seja alto em pacientes críticos com COVID-19 (possivelmente maior do que em pacientes críticos não COVID-19), não há evidências, até o momento, que suportem o aumento da dose de trombotprofilaxia para doses intermediárias ou terapêuticas. Para os pacientes obesos, no entanto, sugere-se ajuste de doses da profilaxia.

Na **tabela 2**, encontram-se as doses propostas, considerações quanto ao peso corporal e função renal.

Tabela 2: Regimes de anticoagulação profilática		
	Dose	Função renal
Enoxaparina	Padrão: 40mg SC, 1x/dia IMC 30–39 kg/m ² : 40mg 1x/dia ou 30mg de 12/12h IMC ≥ 40 kg/m ² : 40mg SC, 12/12h IMC >50 kg/m ² : 60mg SC 12–12 h	CrCl 15–29 mL/min: considerar 50% da dose ou HNF CrCl < 15 mL/min: contraindicação; considerar HNF
HNF	Dose padrão: 5000UI SC, 12/12h IMC>40kg/m ² : 7500 SC, 8/8h	Sem alteração
Fondaparinux	2,5mg SC, 1x/dia	CrCl 20–29 mL/min: 2,5 mg em dias alternados CrCl <20 mL/min: contraindicação; considerar HNF

Abreviações: HNF, heparina não fracionada; IMC, índice de massa corporal; CrCL, clearance de creatinina.

b) Tromboprofilaxia estendida após alta hospitalar

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) associado à hospitalização se estende por até 6 semanas após a alta hospitalar em pacientes com alto risco de TEV, incluindo pacientes com pneumonia, sepse e qualquer condição que exija manejo em ambiente de UTI.

Dessa maneira, apesar da ausência de dados específicos para os pacientes com COVID-19, é razoável considerar a tromboprofilaxia estendida após alta hospitalar para aqueles que apresentem ris importantes para TEV e baixo risco de sangramento.

O escore IMPROVE modificado pode ser utilizado para estimar o risco de TEV (**tabela 3**). Os pacientes com escore ≥ 4 ou escores 2-3 associados a níveis elevados de DD (>2 vezes o valor normal ou >1 µg/mL) são considerados de alto risco.

A duração da tromboprofilaxia deve ser decidida individualmente, sendo recomendado, em geral, de 14 a 30 dias. Podem ser utilizadas a enoxaparina ou HNF em doses profiláticas ou, ainda, a rivaroxabana na dose de 10 mg ao dia.

Tabela 3: Escore de risco para TEV IMPROVE modificado¹	
Fator de risco TEV	Escore de Risco
TEV anterior	3
Trombofilia conhecida	2
Paralisia/paresia atual do membro inferior	2
História de câncer ^a	2
Permanência na UTI/UCO	1
Imobilização completa \geq 1 dia ^b	1
Idade \geq 60 anos	1

¹Adaptada de Spyropoulos et al. TH Open 2020;4:e59–e65. Abreviações: TEV, tromboembolismo venoso; UTI, unidade de terapia intensiva; UCO, unidade coronariana. ^aCâncer (excluindo câncer de pele não melanoma) presente a qualquer momento nos últimos 5 anos; ^bImobilização confinada à cama ou cadeira com ou sem acesso a banheiro.

c) Tratamento de Tromboembolismo Venoso

Quadros suspeitos de TEV devem ser investigados e o tratamento, com doses terapêuticas de anticoagulação, deve ser instituído **após** a confirmação da trombose.

Nos pacientes com alto nível de suspeição de TVP ou TEP, em que diagnóstico não possa ser confirmado (por dificuldade de mobilização do paciente, contraindicação para realização de exame de imagem, entre outros), o diagnóstico presuntivo de TEV agudo pode ser realizado e o tratamento, instituído.

Dado que os pacientes com COVID-19 apresentam uma elevação significativa de dímeros D e não há valor de corte validado para discriminar pacientes com alto risco para TEV, o diagnóstico de TEV não deve se basear apenas nos valores de dímeros D isoladamente.

O tratamento da trombose venosa aguda nos pacientes com COVID-19 deve seguir as diretrizes atuais estabelecidas para o tratamento de TEV. A anticoagulação parenteral com **HNF** ou **HBPM** pode apresentar vantagens em relação a outras estratégias (antagonistas de vitamina K ou anticoagulantes orais diretos - DOACS) devido à ausência de interações medicamentosas conhecidas com agentes antivirais ou terapias de investigação usadas para tratar o COVID-19.

Adicionalmente, a **HBPM** não necessita de monitoramento laboratorial de rotina, diminuindo a exposição dos profissionais de saúde à infecção que ocorre, por exemplo, durante as coletas de sangue frequentes necessárias durante o uso endovenoso da HNF. Após a alta pós-hospitalar, os **DOACs** oferecem vantagens sobre os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, por não requererem monitoramento periódico do efeito anticoagulante.

A duração do tratamento deve ser individualizada, não sendo inferior, em geral, a 3 meses.

As doses terapêuticas de HBPM, HNF e fondaparinux estão sugeridas na **tabela 4**.

Tabela 4 : Regimes de anticoagulação terapêutica		
	Dose	Função renal
Enoxaparina	Padrão: 1mg/kg SC, 12/12h	CrCl 15–29 mL/min: considerar 1mg/kg/dia ou HNF CrCl < 15 mL/min: contraindicação; considerar HNF
HNF	Dose de ataque de 80UI/kg EV, seguida de 18UI/kg/h em infusão contínua (correção da dose com TTPA; seguir nomograma vigente na Instituição)	Sem alteração
Fondaparinux	<50 kg: 5 mg SC, 1x/dia 50–100 kg: 7,5 mg SC, 1x/dia >100 kg: 10 mg SC 1x/dia	CrCl <30 mL/min: contraindicação; considerar HNF

Abreviações: HNF, heparina não fracionada; IMC, índice de massa corporal; CrCL, clearance de creatinina; TTPA, Tempo de tromboplastina parcialmente ativada.

Observação 1: A diretriz deve ser sempre individualizada, em especial nos casos concomitantes de choque séptico, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal, com eventual ajuste de doses.

Observação 2: Para casos moderados ou graves que não requerem ventilação mecânica e com elevação dos marcadores inflamatórios, especialmente a proteína C reativa, ou com evolução desfavorável (aumento da necessidade de oxigênio) apesar das medidas recomendadas neste protocolo, é possível contatar a equipe da infectologia para discutir a possibilidade de inclusão do paciente no protocolo de pesquisa da colchicina que, em análise intermediária de resultados, já mostrou efeitos benéficos com redução do tempo de oxigênio terapia e alta precoce.