



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

**Protocolo de manejo dos casos graves confirmados de Infecção Humana
por Sars-COV-2 (COVID-19) tratados na UTI COVID adulto**

Versão 10

Última atualização: 25/05/2021



Elaboração:

Dr. Carlos Eduardo Lopes Almado

Dra. Catalina Camas Cabrera

Dr. Edson Antônio Nicolini

Dr. Erick Apinagés dos Santos

Dr. Fernando Crivelenti Vilar

Dra. Kátia Simone Muniz Cordeiro

Dra. Lara Zancaner Ueta

Dra. Letícia Maria Defendi Barboza

Dr. Marcelo Lourencini Puga

Dra. Maria Fernanda Lima Giuberti

Profa. Dra. Maria Auxiliadora Martins

Prof. Dr. Paulo Louzada Junior

Dr. Renato Lucas P. de Souza

Dr. Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira

Dr. Rodrigo Luppino Assad

Prof. Dr. Valdes Roberto Bolella

Fisiot. Amanda Alves Silva Mazzoni

Fisiot. Vanessa Tanaka

Fisiot. Tiago Henrique Garcia da Silva

Fisiot. Vivian Caronile Siansi



SUMÁRIO

1. Critérios de Gravidade.....	4
2. Fluxo de atendimento	5
3. Manejo clínico	5
3.1 Cuidados gerais.....	5
3.2 Orientações gerais sobre oxigenação	5
3.2.1 Suplementação de Oxigênio	6
3.2.2 Ventilação não Invasiva e CNAF	7
3.2.3 Intubação orotraqueal	12
3.2.4 Sequência para de Intubação Orotraqueal	14
3.2.5 Sedação e bloqueio para IOT	15
3.2.6 Ajuste da ventilação mecânica	16
3.2.7 Titulação de PEEP.....	17
3.2.8 Protocolo de Posição Prona	19
3.2.9 Desmame e extubação.....	23
3.3 Tratamento medicamentoso.....	25
3.3.1 Orientações gerais.....	25
3.3.2 Sedação e Analgesia	26
3.3.3 Antibioticoterapia.....	33
3.3.4 Heparina.....	33
3.3.4 Corticóide.....	35
3.3.5 Tocilizumabe.....	36
3.3.6 Exames laboratoriais.....	37
3.3.7 Exames de imagem	40
3.3.8 Estado confusional agudo.....	40
4.Referências.....	43

Protocolo de manejo dos casos graves confirmados de Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (COVID-19) tratados na UTI COVID adulto.

V.10: Ribeirão Preto, 25 de maio de 2021.

***Protocolo elaborado pela Equipe da Divisão de Medicina Intensiva Adulto do HCFMRP-USP**

Este protocolo é um trabalho em andamento, sendo a última versão baseada nas evidências disponíveis até o momento. Será atualizado prontamente conforme surjam novas evidências científicas.

A indicação de admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI Adulto) depende de critérios de gravidade.

1. Critérios de gravidade (OMS – Jan/2021)

1.1. COVID-19 CRÍTICO: Definido pelos critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiriam o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia com vasopressores.

1.2. COVID-19 GRAVE: Nos adultos, definido por qualquer **UM** dos seguintes:

- **SaO₂ (Saturação de Oxigênio):** < 90% em ar ambiente.
- **Frequência respiratória (FR):** > 30 respirações/min.
- **Sinais de falência respiratória grave:** uso de músculos acessórios, incapacidade para completar frases.

1.3. COVID-19 NÃO GRAVE: Definido pela ausência de qualquer critério para COVID-19 grave ou crítico.

ATENÇÃO: Observou-se que o limite de SaO₂ de 90% para definir COVID-19 grave era arbitrário e deve ser interpretado com cautela. Por exemplo, os médicos devem usar seu julgamento para determinar se uma baixa SaO₂ é um sinal de gravidade ou é normal para um determinado paciente com doença pulmonar crônica. Da mesma forma, uma saturação > 90–

94% em ar ambiente é anormal (em pacientes com pulmões normais) e pode ser um sinal precoce de doença grave, se o paciente estiver com uma tendência decrescente. Geralmente, se houver alguma dúvida, sugerimos considerar doença grave.

2. Fluxo de atendimento:

Os pacientes graves com insuficiência respiratória refratária à oxigenioterapia suplementar devem ser encaminhados para um leito de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os locais designados para este fim serão as UTIs COVID-2, 3 e 4. Priorizar a utilização dos leitos de isolamento respiratório para pacientes suspeitos.

3. Manejo clínico:

3.1 Cuidados gerais:

Higienização das mãos.

Instituir precauções de contato e aerossol.

Utilizar máscara N95, óculos, luvas, avental para procedimentos e gorro.

3.2 Orientações gerais sobre oxigenação:

(*Adaptado da AMIB, ABRAMEDE, AMB, ASSOBRAFIR, OMS e UpToDate)

Recomendações:

A ventilação não invasiva (VNI) e cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) devem ser utilizadas apesar do potencial risco de formação de aerossol e eliminação de gotículas facilitando a disseminação do vírus. Neste contexto, pensamos que os locais são fechados e todos os profissionais de saúde estão utilizando corretamente os EPI (Equipamento de Proteção Individual) com máscara N95 e, portanto, protegidos.

A nebulização de qualquer tipo bem como dispositivos que utilizem alto fluxo de O₂ também geram aerossóis e seu uso deve ser individualizado, sempre pesando risco e benefício.

Utilizar máscara com reservatório apenas em locais idealmente isolados e com EPI recomendados.

O suporte de oxigênio com terapias de baixo fluxo com cânulas nasais parece ser alternativa para diminuição da exposição do profissional ao risco de contaminação e mais benéfico ao paciente que não tem indicação de IOT (Intubação orotraqueal) imediata.

3.2.1) Suplementação de oxigênio (O₂)

a) “Cut-Off” em ar ambiente (Quando iniciar O₂):

SpO₂ < 90% (OMS/AMIB/ABRAMEDE)

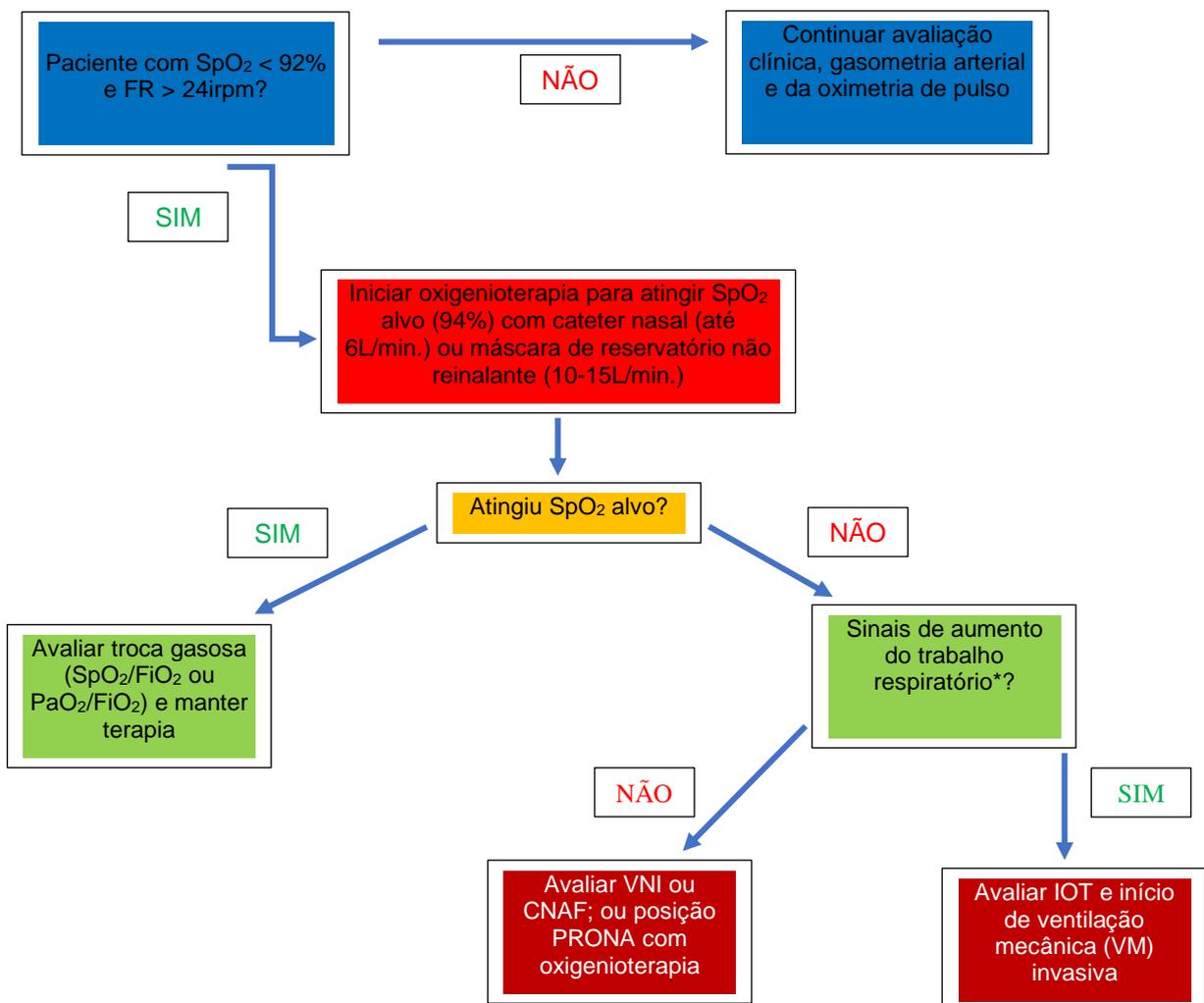
SpO₂ < 92% e FR > 24irpm, independente de apresentar desconforto respiratório (ASSOBRAFIR)

b) Meta (alvo) de SpO₂*:

> 90 – 96% (OMS/AMIB/ABRAMEDE/UpToDate)

> 94% (ASSOBRAFIR)

*Evitar hiperóxia – SpO₂ > 97% ou PaO₂ > 100mmHg



* Apigo e col. sugerem a avaliação de quatro parâmetros para consideração de aumento do trabalho respiratório: FR + Batimento de asa nasal (Inspiração) + Uso do esternocleidomastóideo (Inspiração) + Uso da musculatura abdominal (expiração). Uma pontuação > 4 necessita avaliação detalhada para IOT imediata. Philippe Rola e col. relataram que no Hospital Santa Cabrini em Montreal, uma escala de tensão respiratória está sendo usada (Cabrini Respiratory Strain Scale) para auxiliar na documentação clínica e no esforço para validá-la como um marcador de gravidade e potencialmente uma ferramenta de decisão para progredir para um nível mais alto de suporte ventilatório.

3.2.2) VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA (VNI) E CATÉTER NASAL DE ALTO FLUXO (CNAF)

INDICAÇÕES:

Suplementação convencional de oxigênio > 6L/min para manter meta de oxigenação, sem critérios que indiquem intubação de emergência, **E** taquipneia (FR \geq 28irpm).

- CNAF tem preferência na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (tipicamente o paciente com COVID-19).
- VNI tem preferência na insuficiência respiratória aguda hipercapnica e no edema agudo de pulmão do tipo cardiogênico.

A utilização de CNF e VNI pode ser feita de maneira intermitente desde que a IOT não seja postergada naquelas situações de não resposta a estes dispositivos não invasivos.

PROTOCOLO DE USO DE CÂNULA NASAL DE ALTO FLUXO (CNAF)

PRÉ-REQUISITOS:

1. Dispositivo disponível para uso na unidade;
2. Equipe treinada (experiência técnica com o dispositivo);
3. Os equipamentos de proteção individual (EPI) para procedimentos aerossolizantes estejam sendo corretamente usados pela equipe.

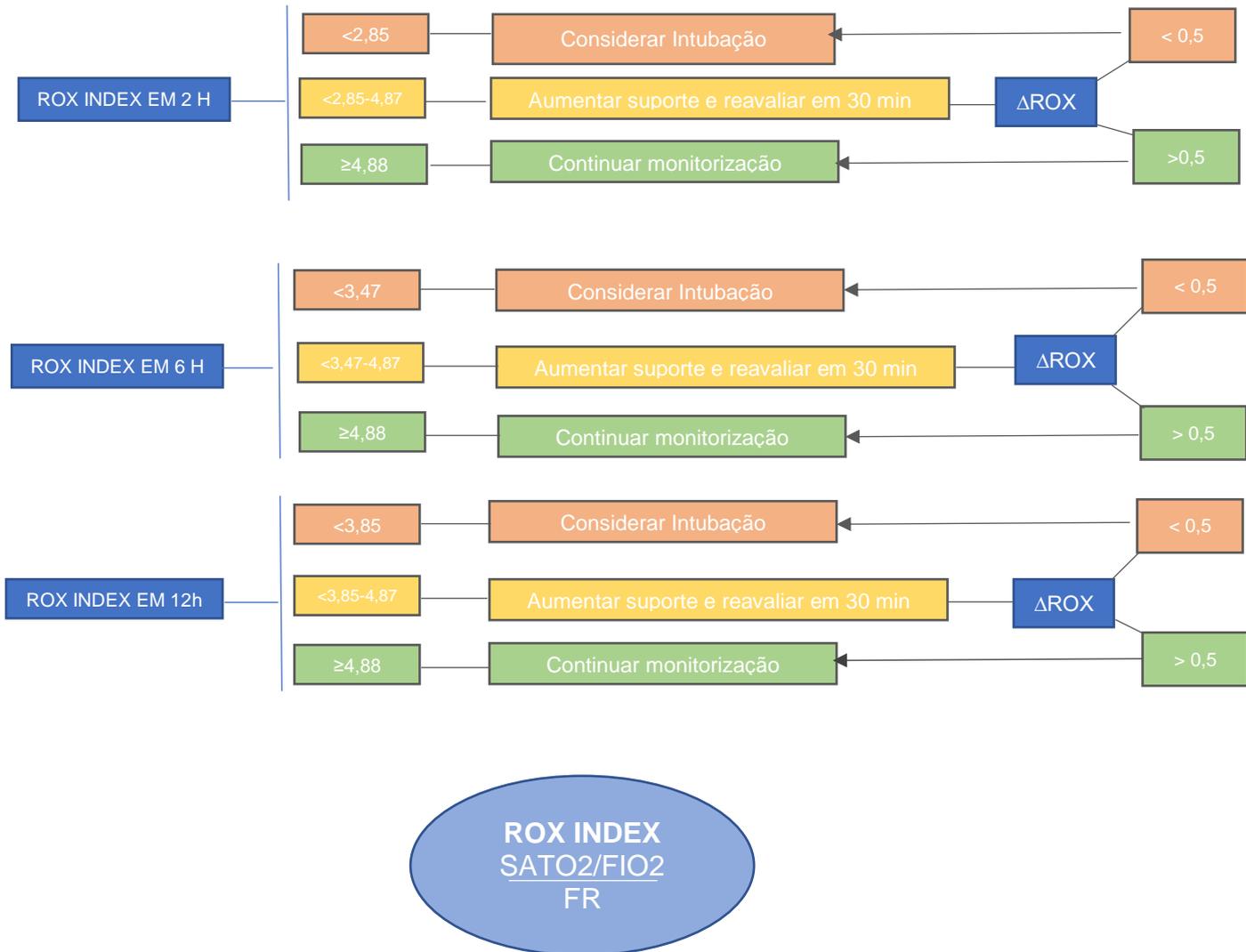
TÉCNICA:

- Preferencialmente deverá ser realizada em quarto isolado com pressão negativa.
- A equipe que atende ao paciente deve ser alertada para somente entrar no quarto paramentada com EPI para procedimento aerossolizante.
- Montar equipamento e selecionar cânula nasal com tamanho compatível com as narinas do paciente.
- Iniciar CNAF com Fluxo de 40L/min e titular até valor máximo tolerado visando manter FR < 28 irpm e avaliando o conforto respiratório e alívio da dispnéia. O paciente deve ser orientado a manter a boca fechada o máximo de tempo possível.

- Titular FiO_2 (iniciar com 60%, fluxos iguais de ar comprimido e O_2) para atingir a meta de oxigenação. A resposta à CNAF deverá ser avaliada em 30 a 60 minutos após o início e depois com o **ROX index**, definido como a razão entre $[SpO_2/FiO_2]$ /Frequência respiratória, que é um escore preditor de falha da CNAF e necessidade de suporte ventilatório invasivo.
- **Sucesso da CNAF:** meta de oxigenação no alvo, redução da frequência respiratória ($FR < 28$ irpm), melhora da dispnéia, adaptação confortável ao dispositivo. **ROX index** $\geq 4,88$ em 2, 6 e 12h após início de CNAF, foi associada a baixo risco para intubação orotraqueal (IOT).
- **Falha da CNAF:** Caso não haja melhora em até 1h de CNAF, estará indicada a IOT eletiva e iniciar ventilação mecânica invasiva protetora conforme protocolo específico. Considerar o **ROX index** ($[SpO_2/FiO_2]$ /Frequência respiratória) $< 2,85$ em 2h, $< 3,47$ em 6h e $< 3,85$ em 12h após o início do tratamento com CNAF como escore de insucesso e mudança de conduta para IOT.
- Na melhora dos sinais vitais (FR, FC) e dos sintomas após 1h, diminuir gradativamente FiO_2 até 30%, mantendo a meta de oxigenação. Manter oferta de fluxo inicialmente titulada por pelo menos 24h. Após 24h, coletar nova gasometria arterial e reavaliar. Se melhora após 24h do início da terapia, iniciar o desmame do fluxo, conforme tolerância, reduzindo 5L/min a cada 6h, observada a $FR < 28$ irpm.
- Descontinuar CNAF se fluxo < 15 L/min, então instalar cateter nasal de O_2 conforme necessidade para manter a meta de saturação.

Obs.: Apesar de haver a possibilidade de dispersão de aerossóis, se aplicado com uma equipe devidamente treinada, com paramentação para procedimentos aerossolizantes adequada e ajuste anatômico da cânula nasal às narinas, o dispositivo poderá ser aplicado de forma mais segura. Pode-se considerar intercalar VNI com CNAF, sempre seguindo os cuidados de isolamento e uso de EPIs pela equipe.

Esquema para manejo de Cateter Nasal Alto Fluxo (CNAF):



AVALIAR CONTRA-INDICAÇÕES PARA VNI (Ministério da Saúde/Jun/2020):

- Rebaixamento do nível consciência (Glasgow < 13).
- Aumento da secreção pulmonar com necessidade de aspiração frequente.
- Risco de vômitos e aspiração.
- Hemorragia digestiva alta (HDA).
- Mal acoplamento da máscara (p. ex., em caso de deformidades, cirurgia ou trauma de face).
- Falta de colaboração do paciente.
- Instabilidade hemodinâmica (Choque, arritmias etc).
- Obstrução das vias aéreas.
- Parada cardiorrespiratória.
- Taquipnéia progressiva intensa (FR > 35-40irpm).
- Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150-200$).
- Hipercapnia com $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg.
- Queda progressiva do pH ($\text{pH} < 7.20-7.25$).

TÉCNICA:

- **Dispositivo:** Usar máscara orofacial ocluída (sem válvula exalatória).
- **Duração:** 30 minutos até no máximo 2 horas.
- **Ajustes:** FiO_2 até 50% com pressão EPAP de 10cmH₂O e delta de pressão positiva de até 10cmH₂O (IPAP). Manter IPAP para que o VC ($V_t - \text{Volume Corrente}$) permaneça até máximo de 8mL/kg/peso predito.
- **Posição do paciente:** Na VNI pode-se alternar o decúbito do paciente para decúbitos laterais e posição PRONA a fim de evitar a necessidade de intubação oro-traqueal (cautela para não atrasar/retardar IOT).
- **Titulação da FiO_2 :** Para manter $\text{SpO}_2 \geq 94\%$.
- **Sucesso da VNI:** tolerância à interface, meta de oxigenação atingida (com $\text{FiO}_2 \leq 50\%$), melhora da FR (< 28irpm) e do desconforto respiratório durante e após o período de teste da VNI escolhida, sem apresentar dependência. Considerar IOT imediata nos casos de insucesso.

- **Insucesso ou falha da VNI:** intolerância à interface, meta de oxigenação não atingida ou atingida com necessidade de $FiO_2 > 50\%$ e/ou ajustes de pressão (IPAP/EPAP acima dos recomendados), $VC \geq 10\text{mL/kg/peso predito}$, ausência de melhora da FR e persistência do desconforto respiratório ao término do tempo de teste da VNI escolhida, ou critérios de intubação de emergência durante o suporte. Deve-se proceder a IOT imediata.
- **Considerar o índice HACOR* > 5** após o término do teste de VNI para o diagnóstico de insucesso.
- **Período pós VNI inicial:** manter o paciente com oxigenioterapia para evidenciar a necessidade de reinstaurar a VNI (necessidade de oxigênio > 6L/min com oxigenoterapia convencional sem critérios que indiquem intubação de emergência + $FR \geq 28$ irpm). A CNAF, se disponível, pode ser utilizada nos intervalos sem VNI.
- **Dependência de VNI.** Será considerada quando o paciente não tolerar permanecer fora da VNI por pelo menos 2h, num período de 6 horas, apresentando novamente critérios de suporte com VNI, sem critérios de intubação de emergência. Este critério deve ser reavaliado a intervalos de 6 horas. Realizar IOT imediata nos casos de dependência de VNI.
- **Monitorização contínua:** o teste de VNI deve ser monitorado continuamente de perto pelos profissionais da unidade. Intolerância à interface e sinais de piora clínica (piora da taquipneia, presença de dispneia, piora da saturação, hipotensão ou hipertensão arterial, taquicardia, agitação psicomotora etc) devem ser rapidamente reconhecidos e ser considerados critérios para IOT imediata.
- **Situações especiais:**

Em pacientes selecionados, com hipoxemia severa - PaO_2 entre 50 a 60mmHg - sem sinais de desconforto respiratório clínico e sem sinais de hipóxia tissular (hipoxemia silenciosa), nos quais se optou por um único teste de VNI ou CNAF de 2 horas, verificar a presença de resposta positiva definida pelo aumento da $PaO_2 > 60\text{mmHg}$ (ou a melhora equivalente da SaO_2). Caso sucesso no teste inicial, poderá ser mantida a terapia com oxigenoterapia de alto fluxo, monitorando a PaO_2 pela SaO_2 e gasometrias arterial; assim como sinais de hipoperfusão tissular pelo lactato sérico e

exame clínico de monitorização da perfusão periférica. Caso haja insucesso, deve-se considerar intubação do paciente.

Não havendo ventilador mecânico disponível, havendo aparelhos de CPAP ou BIPAP convencionais de ramo único e o paciente estiver com indicação de intubação, pode-se tentar o uso destes equipamentos de forma excepcional. Nesta situação, necessariamente, o paciente deve estar em quarto de isolamento (se possível com pressão negativa) ou em uma unidade dedicada a pacientes com coronavírus. Neste quadro, todos os profissionais de saúde deverão necessariamente estar utilizando equipamentos de proteção individual com paramentação para procedimentos aerossolizantes. Evitar manter essa modalidade de suporte ventilatório se não houver melhora clínica, indicando-se nesse caso a IOT.

*<https://www.rccc.eu/Respi/HACOR.html> – O escore HACOR é uma ferramenta eficiente e fácil de usar para identificar pacientes com alto risco para falha de VNI. Pontuação HACOR > 5 em 60 minutos após o início da VNI, apresenta um risco muito alto de falha. Nesses pacientes de alto risco, a intubação precoce pode reduzir a mortalidade hospitalar. Além disso, a precisão diagnóstica para falha da VNI neste ponto de corte (> 5) é mantida quando avaliada em 12, 24 e 48 horas após a VNI.

No caso da VNI, sua utilização deve ocorrer em situações onde a IOT não esteja indicada inicialmente e tomando alguns cuidados, sendo eles: preferir modo CPAP, fixar bem a interface, usar aparelhos de ventilação com circuito duplo, usar filtro HEPA entre o ramo expiratório e a válvula expiratória, máscara sem válvula exalatória e usar filtro HME entre a máscara e o circuito.

3.2.3) Intubação orotraqueal e ventilação mecânica:

De acordo com Pisano A. e col., os critérios sugeridos para intubação traqueal em pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda Severa (SDRA/SARS) relacionada a COVID-19 submetidos a terapia de oxigênio ou suporte ventilatório não invasivo são:

A) Critérios que justificam a intubação orotraqueal (IOT) imediata:

- Alteração do nível de consciência
- Risco de broncoaspiração

- Acidose descompensada grave ($\text{pH} < 7,20 - 7,25$)
- Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ ou $\text{SaO}_2 < 90\%$) apesar do suporte não invasivo máximo (considere IOT para SaO_2 entre 90% e 92%).
- Sinais ou sintomas de dificuldade respiratória significativa ou hipóxia tecidual (por exemplo, $\text{FR} > 25-30\text{irpm}$, uso de músculos respiratórios acessórios, sudorese, dispneia, taquicardia, aumento dos níveis de lactato sanguíneo etc.)
- Decisão de implantar ECMO venoarterial

B) Critérios que provavelmente não justificam a intubação orotraqueal:

- Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baixa
- Prevenção de agravamento clínico
- Gravidade dos achados na TC de tórax
- Considerações logísticas, organizacionais ou médico-legais

Indicação de intubação de emergência. Nas seguintes situações:

- Obstrução ou ausência de respiração (parada respiratória);
- PCR;
- Desconforto respiratório grave (caracterizado por uso da musculatura acessória);
- Cianose central;
- Choque;
- Coma e/ou convulsões.

Quando houver indicação de intubação orotraqueal (IOT) este procedimento deve preferencialmente ser realizado na UTI pelo intensivista/médico residente de Medicina Intensiva. Sendo assim, o paciente com piora do quadro de hipoxemia deverá ser transportado até um leito de UTI com cateter nasal com O_2 a 6L/min + máscara cirúrgica obrigatoriamente para que seja realizado o procedimento de IOT em segurança. Em casos de hipoxemia grave, o paciente poderá ser transportado em máscara de reservatório com o mínimo fluxo possível para preencher a bolsa. Nestes casos, a equipe que transporta o paciente deverá estar

utilizando todos os EPI recomendados. Caso haja quadro de insuficiência respiratória aguda com indicação imediata de IOT, esta deve ser realizada no local em que o paciente estiver com todas as precauções preconizadas no item 3.2.3. O protocolo de triagem dos pacientes com hipoxemia grave bem como de IOT/sedação e analgesia está descrita nos itens 3.2.1.e 3.2.3. O protocolo de ventilação mecânica invasiva está descrito no item 3.2.7 e será o mesmo utilizado para pacientes com hipoxemia grave ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) na UTI.

3.2.4) Sequência para intubação orotraqueal (*Adaptado da AMIB, ABRAMEDE, AMB).

Priorizar as medicações sugeridas abaixo

1- POSICIONAMENTO: Cabeceira elevada (20 a 45°). Permite aumentar a capacidade residual funcional pulmonar e diminuir atelectasias.

2- PRÉ-OXIGENAÇÃO:

- ✓ Máscara de reservatório com o menor fluxo de ar necessário para preencher a bolsa. Evitar dispositivo bolsa-válvula-máscara ou dispositivos supraglóticos. Utilizar máscara com reservatório em locais idealmente isolados e com EPI recomendados.

3- PRÉ-MEDICAÇÃO:

- ✓ **Lidocaína 2%** sem vasoconstrictor – abole reflexos laríngeos e potencializa efeitos de outras drogas. Fazer 3 minutos antes da indução.
- ✓ **Dextroetamina:** Mantém o tônus cardiopulmonar, com broncodilatação, aumento da patência de via aérea, do volume minuto e volume corrente, sem depressão respiratória, podendo aumentar a SpO₂ mesmo naqueles pacientes com pré oxigenação ideal.

4- PARALISIA COM INDUÇÃO:

- ✓ **Dextroetamina** é a droga de escolha pela manutenção da estabilidade hemodinâmica e propriedade broncodilatadora. Pode ser substituída salvo contra-indicações do seu uso.
- ✓ **Rocurônio ou succinilcolina** para bloqueio neuromuscular para garantir sucesso da IOT e evitar tosse do paciente durante procedimento.

5- PROTEÇÃO:

- ✓ Manter via aérea protegida e evitar uso de dispositivo bolsa-válvula-máscara

6- CONFIRMAÇÃO DO POSICIONAMENTO DA CÂNULA TRAQUEAL:

- ✓ Utilização de capnografia é fundamental para detectar intubação bem-sucedida.

3.2.5) Sedação e bloqueio para IOT (*Realizar todas as medicações abaixo lentamente)

PRÉ-MEDICAÇÃO

DROGA	DOSE	INÍCIO DE AÇÃO	DURAÇÃO	POSOLOGIA	DOSE – PESO (ML)
LIDOCAÍNA	1,5 MG/KG	45 a 60 SEG	10 a 20 MIN	20MG/ML 1 FRA=20 ML	60KG=4,5 70KG=5,2 80KG=6
DEXTRO CETAMINA	1,5 MG/KG	30 a 45 SEG	10 a 20 MIN	50MG/ML 1 AMP=2 ML	60KG=1,8 70KG=2,1 80KG=2,4

INDUÇÃO

DROGA	DOSE	INÍCIO DE AÇÃO	DURAÇÃO	POSOLOGIA	DOSE – PESO (ML)
DEXTRO CETAMINA	1,5 MG/KG	30 a 45 SEG	10 a 20 MIN	50MG/ML 1 AMP=2 ML	60KG=1,8 70KG=2,1 80KG=2,4
ETOMIDATO	0,3 MG/KG	15 a 45 SEG	3 a 12 MIN	2 MG/ML 1 AMP=10ML	60KG=9 70KG=10,5 80KG=12
PROPOFOL	1,5 MG/KG	15 a 45 SEG	5 a 10 MIN	10MG/ML 1 AMP=20ML	60KG=9 70KG=10,5 80KG=12
MIDAZOLAM	0,3 MG/KG	60 a 90 SEG	15 a 30 MIN	5 MG/ML 1 AMP=10ML	60KG=3,6 70KG=4,2 80KG=4,8

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

DROGA	DOSE	INÍCIO DE AÇÃO	DURAÇÃO	POSOLOGIA	DOSE – PESO (ML)
SUCCINILCOLINA	1,5 MG/KG	30 a 45 SEG	6 a 10 MIN	100 MG (PÓ) DILUIR EM 10 ML SF0,9%	60KG=9 70KG=10 80KG=12
ROCURÔNIO	1 MG/KG	45 a 60 SEG	40 a 60 MIN	10MG/ML 1 AMP=5ML	60KG=6 70KG=7 80KG=8

ANEXO IV – Ajustes iniciais do Ventilador Mecânico

3.2.6) Ajuste da ventilação mecânica

AJUSTES INICIAIS DO VENTILADOR MECÂNICO

Pacientes com suspeitas clínicas de Covid-19, que cursam com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), em uso de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) devem receber ventilação protetora para minimizar riscos de lesão induzida pela ventilação mecânica.

Parâmetros iniciais para ventilação protetora:

- Modo volume controlado (VCV - preferencial) ou pressão controlada (PCV - alternativa);
- Volume corrente (V_t ou VC) de 4-6 mL/kg de peso predito; V_t até 8mL/kg de peso predito pode ser aceito naqueles pacientes que persistem com hipercapnia e acidose respiratória significativa ($pH < 7,20$) desde que a driving pressure mantenha-se abaixo de 15 (DP < 15).

PESO PREDITO - ALTURA											
HOMEM											
Altura (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Peso predito Kg	45	50	54	59	63	68	72	77	81	86	90
Volume corrente 4	180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360
Volume corrente 5	225	248	278	293	315	338	360	383	405	428	450
Volume corrente 6	270	297	324	351	378	450	432	459	486	513	540
MULHER											
Altura (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Peso predito Kg	36	41	45	50	54	59	63	68	72	77	81
Volume corrente 4	144	162	180	198	216	234	252	270	288	306	324
Volume corrente 5	180	203	225	248	270	293	315	338	360	383	405
Volume corrente 6	216	243	270	297	324	351	378	405	432	459	486

- PEEP inicial de 10 cmH₂O;
- FiO₂ para alvo de **SpO₂ entre 90 – 96%** (evitar hiperóxia SaO₂ ≥ 97% e hipóxia SaO₂ < 90%). Considerar uma tolerância diferente para os casos de SDRA grave com alvo de SpO₂ entre 88 – 94%
- Ajuste da FR de 20 – 35irpm;
- **Driving Pressure** (DP = Pressão de platô - PEEP) < 15 cmH₂O. Para a verificação da pressão de platô utilizar pausa inspiratória de 1 segundo;
 - Alvo inicial de ETCO₂: objetivar um **pH ≥ 7,25**
 - Gasometria arterial após 30 minutos dos ajustes;
 - Caso relação **PaO₂/FiO₂ < 150**, iniciar titulação rápida da PEEP pela DP (titulação decremental) ou PEEP x FiO₂.

- Utilizar inicialmente sedativos para RASS -4 a -5; usar bloqueador neuromuscular (BNM) intermitente ou contínuo quando houver assincronias incontornáveis na VMI, necessidade de titulação da PEEP e PRONA, pelo menor tempo possível.

3.2.7) Titulação da PEEP x FiO₂

- Iniciar titulação de PEEP após estabilização do paciente, com ajuste de menor FiO₂ e PEEP para atingir SpO₂ ≥ 93%;
- Quando pensar em retitular a PEEP: relação paO₂/FiO₂ < 150 com FiO₂ ≥ 0,6 e quando houver piora de mecânica ventilatória.
- Se DP < 15 cmH₂O, pressão de platô < 30 cmH₂O e relação P/F > 150 não repetir a titulação.

Manobra de Titulação de PEEP

- Para realizar a titulação de PEEP é necessário sedação e bloqueador neuromuscular;
- Modo VCV com 6mL/kg de peso predito;
- Fluxo inspiratório quadrado, com pausa 0,2 segundos;
- Elevar PEEP para 20 cmH₂O;
- FiO₂ para alvo de SpO₂ entre 90 – 96%;
- Baixar de 2 – 2 cmH₂O, aguardando 1 minuto no valor da PEEP;
- Identificar a pressão de platô, *driving pressure* e complacência estática a cada PEEP selecionada;
- o valor de peep com menor *driving pressure* e maior complacência estática será considerado o ideal.

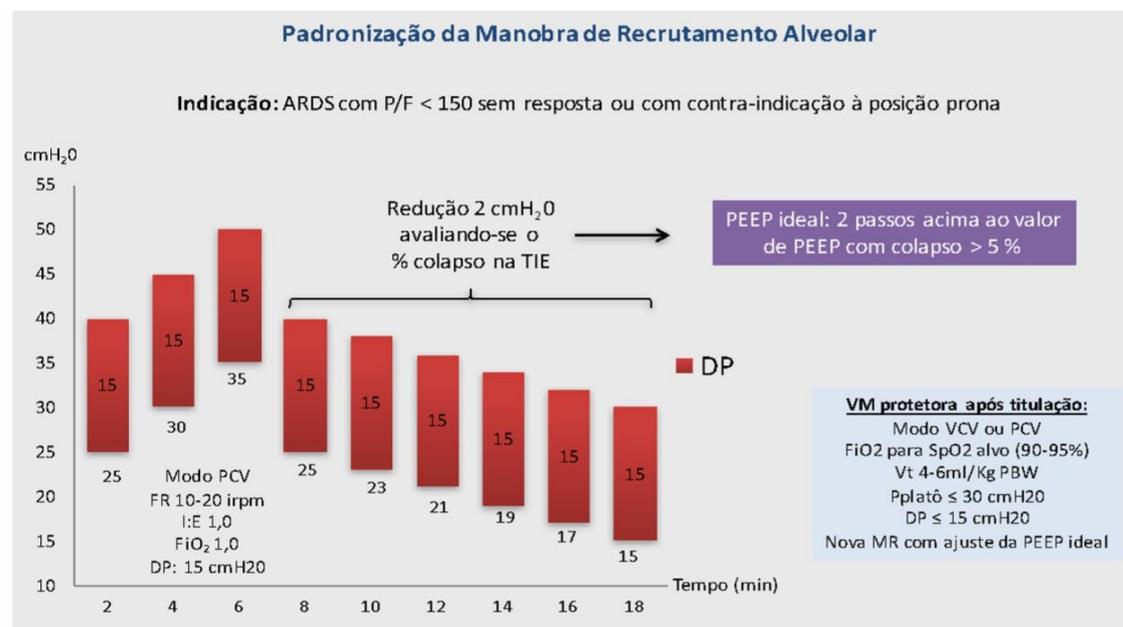
- Marcar valores na tabela abaixo:

PEEP	Pressão Platô	Driving Pressure	Complacência Estática
20			
18			
16			
14			
12			
10			
8			
6			

- Se $PaO_2/FiO_2 < 150$, já com PEEP adequada, sugere-se utilizar protocolo de posição prona por no mínimo 16 horas e máximo 24 horas.
- Se paciente não responder à posição prona (vide protocolo de posição prona), considerar manobra de recrutamento alveolar (MRA).

Manobra de Recrutamento Alveolar com ajuste da PEEP final após novo recrutamento

- **Indicações:** SDRAs com $PaO_2/FiO_2 < 150$ na fase aguda (3 primeiros dias geralmente);
- **Contra-indicações Relativas:** fístula aérea, hipertensão pulmonar ou intracraniana monitorizada ou não monitorizada, pneumonia, DPOC, asma, TEP e atelectasia total unilateral.



TÉCNICA BEIRA LEITO:

- Manter FiO_2 a 100%;
- FR de 10 - 20 ipm;
- Relação I:E a 1:1;
- Limitar Pico de Pressão à 50 cmH_2O ;
- Elevar as pressões do sistema respiratório progressivamente, sempre observando o estado hemodinâmico do paciente.

VALORES DE PEEP E PRESSÃO CONTROLADA PARA RECRUTAMENTO:

- Valores de PEEP 25 cmH_2O - 30 cmH_2O - 35 cmH_2O ;
- Manter Pressão Controlada em 15 cmH_2O acima do valor de PEEP;
- Cada passo acima terá duração de 1 min com FR de 10 - 20irpm.

VENTILAÇÃO PROTETORA APÓS TITULAÇÃO DA PEEP:

- Modo VCV ou PCV;
- FiO_2 para SpO_2 alvo de 90 - 96%;
- V_t 4-6mL/kg peso predito;
- Pressão de Platô < 30 cmH_2O ;
- Driving Pressure <15 cmH_2O ;
- PEEP ideal.

REDUÇÃO DA PEEP:

- Iniciar redução após 24 horas da estabilização da oxigenação (geralmente relação $PaO_2/FiO_2 > 200$) após aumento da PEEP (Titulação da PEEP ou Recrutamento Alveolar);
- Reduzir 2 cmH_2O de PEEP em intervalo de 8 horas.

3.2.8) Posição PRONA

Indicações:

- Deve-se usar posição prona nos pacientes com $PaO_2/FiO_2 < 150mmHg + PEEP \geq 5cmH_2O + FiO_2 \geq 60\% + V_t 6mL/kg$ de peso predito por ao menos 16-20 horas (máximo 24 horas) por sessão com todos os cuidados adequados de proteção e monitorização, dentro dos primeiros 28 dias do diagnóstico de SDRA, idealmente realizado nas primeiras 36-48h;

- Usar a posição prona em pacientes com dificuldade de se manter a estratégia protetora dentro dos limites de segurança (Pressão de Distensão/*Driving pressure* > 15 cmH₂O e/ou pH < 7,20);
- Suspende o protocolo assim que atingir PaO₂/FiO₂ ≥ 150 com PEEP ≤ 10 cmH₂O e FiO₂ ≤ 60%, em posição supina.
- Utilizar cama específica em caso de paciente gestante.

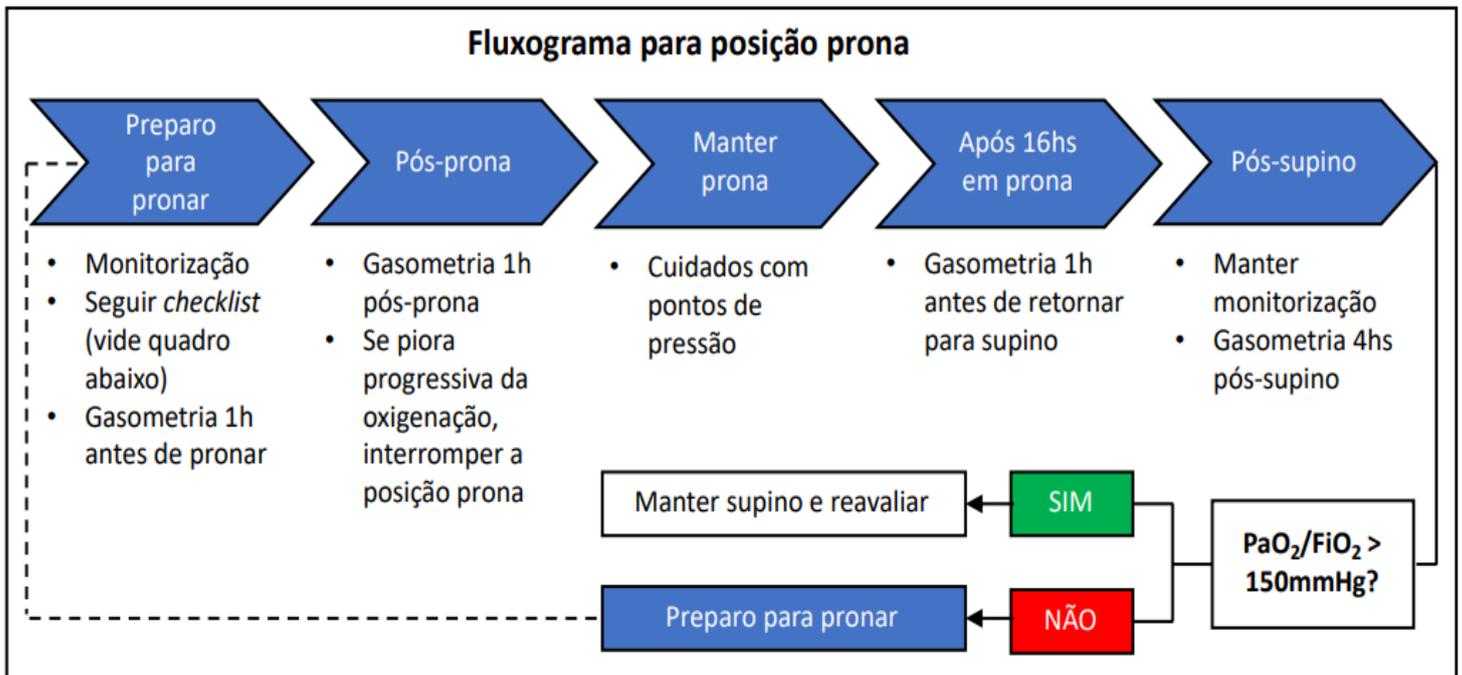
Contraindicação absoluta:

- Fratura instável de coluna e tórax instável.

Contraindicações relativas:

- Trauma de face;
- Fratura instável de pelve e fêmur;
- Hipertensão intra-abdominal (contra-indicação relativa);
- Peritoniostomia;
- Tórax instável;
- Equipe inexperiente;
- Arritmias graves e/ou instabilidade hemodinâmica;
- Síndrome compartimental abdominal;
- Queimadura (>20% da área corpórea);
- Implante de marca passo nas últimas 48hs;
- Cirurgias de face, traqueia ou esternotomia recente;
- Hipertensão intracraniana (PIC > 30 mmHg ou PPC < 60 mmHg);
- Ascite volumosa;
- Hemoptise maciça;
- Feridas abertas na região abdominal.

3.2.10 - Fluxograma para posição prona



Retirado do Suporte Ventilatório para pacientes com infecção suspeita ou confirmada pelo COVID-19 (Hospital Albert Einstein - V 1.0 DE 15/03/2020)

Checklist para o preparo para posição prona:

- Proteger os olhos;
- Realizar higiene de vias aéreas;
- Certificar posicionamento e fixação de cateteres e dispositivos;
- Interromper dieta e se indicado, esvaziar o estômago;
- Colocar coxins na cintura pélvica e escapular para alívio da compressão sobre o abdome e pontos de pressão;
- Deve-se usar proteção para face, joelhos e ombros (placas hidrocolóides);
- Elevar FiO₂ para 100% durante a rotação;
- Se o paciente estiver ventilando em PCV, tomar cuidado com a queda de volume exalado;
- Sedação e analgesia otimizadas. Se necessário utilizar bloqueador neuromuscular (BNM), geralmente com;
- Instituir acesso venoso central e monitorização contínua de pressão arterial invasiva;
- Monitorizar ECG pelas costas;

- Mudar posição de braços, acima e abaixo da linha interescapular e face a cada duas horas;
- Não abduzir a articulação do ombro acima de 90°;
- Monitorar resposta à rotação com SpO₂. Se houver dessaturação abaixo de 90% mantida após 10 minutos da rotação, retornar para posição supina;
- Retornar a posição supina se PCR, piora hemodinâmica grave, arritmias malignas, suspeita de deslocamento da prótese ventilatória ou sofrimento cutâneo ou de outro órgão;
- Sugere-se envolver de 3 a 5 pessoas para efetuar a rotação;
- Coletar gasometria arterial após 1h de prona e 1h antes de completar 16h para fins de decisão quanto a estender a posição para 20 – 24h. Considerar como não respondedor se houver piora na troca gasosa (queda/redução da relação PaO₂/FiO₂ > 20% em relação a posição supina, após duas sessões consecutivas de prona), na mecânica pulmonar (com SpO₂ < 85% ou PaO₂ < 55mmHg) ou no status cardiovascular (instabilidade hemodinâmica, disritmias graves etc). Assim, deve-se manter a estratégia de posição prona até PaO₂/FiO₂ ≥ 150 com PEEP ≤ 10 cmH₂O e FiO₂ ≤ 60% em posição supina, independente de qualquer valor da relação PaO₂/FiO₂ após a prona, contanto que não seja queda > 20% em relação a posição supina. Fibrose pulmonar, obesidade extrema e embolia pulmonar sem instabilidade hemodinâmica não são contraindicações para posição prona.

3.2.9 DESMAME E EXTUBAÇÃO DE PACIENTES COM SARS-COV-2 (COVID-19)

Os seguintes **critérios** devem ser atendidos para considerar o paciente apto a iniciar o desmame da ventilação mecânica invasiva:

1. Relação PaO_2/FiO_2 (P/F) > 200 e PEEP ≤ 10 cmH₂O *
2. Estabilidade hemodinâmica com mínimo ou nenhum suporte vasopressor
3. Ausência de febre
4. Ausência de delirium, Glasgow ≥ 8 + TOT (8T) ou RASS -2 a 1
5. Drive respiratório adequado (autonomia e capacidade de “disparar” o ventilador)
6. DO₂ otimizado (Lactato: ≤ 2 mmol/L)
7. Hb > 7 mg/dl (exceto na anemia crônica)
8. Balanço hídrico (BH) acumulado neutro. Diurese: 0,5 – 1 mL/kg/h
9. Equilíbrio ácido-base adequado (pH: 7.35 – 7.45)
10. Eletrólitos plasmáticos na faixa de normalidade
11. Avaliar uso de corticoide sistêmico (cautela por aumentar risco de neuropatia)
12. Nenhuma nova alteração na radiografia controle de tórax

*Pacientes com PEEP ≤ 14 podem ser candidatos a desmame ventilatório (baseado no estudo ART) desde que preencham os demais critérios supracitados.

- Após 24 horas de estabilidade (P/F > 200) e $FiO_2 < 0,6$, a PEEP deve ser reduzida em 2 cmH₂O a cada 8-12 horas.
- Se for necessário aumento progressivo da $FiO_2 > 0,1$ em relação ao valor inicial da PEEP durante o desmame, deve-se retornar à PEEP previamente ajustada.
- Os pacientes que preencherem esses critérios devem ser colocados em modo de suporte parcial (PSV ou CPAP). O valor da PS deve ser a necessária para manter Vt de 6 a 8mL/kg peso predito (eventualmente até 9mL/kg peso predito se a pressão de platô assim permitir) e FR < 30irpm e reduzida a cada 8 – 12h conforme permitam a evolução clínica e laboratorial. Deve-se utilizar quando possível, parâmetros preditores de sucesso ou falha no desmame da VMI, tais como P0.1, pressão de oclusão de vias aéreas, PI máx., índice de Tobin.

Teste de Respiração Espontânea (TRE)

- O teste se realiza com PSV + CPAP (7 e 5 cmH₂O, respectivamente) e FiO₂ < 0.4 durante 30 minutos. Se o teste falhar, ele deve ser realizado após 24 horas, até determinar o melhor momento para extubar. A espera de 24 horas corresponde a um período em que a equipe da UTI avalia e corrige as causas da falha do TRE.
- O uso de ventilação assistida proporcional pode ser benéfico nesta fase, em locais onde esse recurso estiver disponível.

Recomenda-se controlar algumas variáveis durante o procedimento, aos 30 ou aos 60 minutos, quando factíveis:

1. Capacidade de defesa das vias aéreas: o nível de tosse adequada avaliada por:
 - a. Pico de Fluxo: realizada com o paciente conectado à VMI (adequado > 60L/min com PS 7cmH₂O e PEEP 5cmH₂O);
 - b. Pouca a moderada quantidade de secreção;
 - c. Frequência de aspiração: não mais de 1 aspiração dentro de 2 horas.
2. PaO₂/FiO₂ maior que 200 mmHg, FiO₂ < 0.6
3. PI máx mínima de -20 cmH₂O
4. Hemodinâmica: deve estar estável hemodinamicamente.
5. Trabalho respiratório: NÃO deve apresentar aumento da FR (deve ser < 25ipm), trabalho adequado da bomba - visualizar excursão torácica, não utilização de musculatura acessória.
6. Avaliação ultrassonográfica do diafragma: A medição da espessura diafragmática permite avaliar a fração de espessamento (TF). TF > 30% está associado a maior sucesso no desmame.

Se o paciente atender efetivamente a essas condições, ele estará apto a ser extubado.

- **Falência de extubação**

Define-se falência de extubação a necessidade de reintubação dentro de 48 horas após sua execução. A falha é geralmente multifatorial, pode ser de etiologia comum com falha de desmame ou também pode ser causado por obstrução das vias aéreas superiores, por exemplo. Pode-se tentar VNI com muita cautela nesta situação e medidas farmacológicas para laringoespasmó/broncoespasmó, porém a IOT não deve nunca ser postergada.

- **Falha de desmame**

Ocorre se durante o processo do TRE o paciente desenvolver um certo grau de deterioração que impeça o progresso em direção ao processo de extubação.

Sinais de intolerância ao Teste de Respiração Espontânea

- Frequência respiratória > 35 rpm
- Saturação arterial de O₂ < 90%
- Frequência cardíaca > 140 bpm
- Pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou < 90 mmHg
- Sinais e sintomas agitação, sudorese, alteração do nível de consciência.

3.3) Tratamento medicamentoso:

3.3.1) Orientações gerais:

- ✓ Evitar balanço hídrico positivo, objetivando neutralidade. Atentar para balanço hídrico acumulado. Utilizar medicação por sonda nasointestinal se não houver contra-indicação.
- ✓ Durante o período de ventilação mecânica controlada o paciente deverá receber sedo-analgesia associada ou não a BNM. Lembrar que sedação isolada não confere analgesia e a no paciente crítico em ventilação mecânica devemos priorizar analgesia que também poderá ter efeito sedativo e associar a sedação caso o analgésico isolado não seja suficiente. Obviamente nos pacientes muito graves como no Covid-19 a sedo-analgesia já é indicada inicialmente. Em época de pandemia devemos nos atentar para o fato de escassez desses medicamentos sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares. Uma sugestão seria utilizar doses intermitentes de BNM, opióides em doses menores e sedativos não benzodiazepínicos para sedação.

3.3.2) Sedação e Analgesia:

- ✓ Ainda não existem diretrizes específicas sobre o uso contínuo de sedação, analgesia e bloqueadores neuromusculares para pacientes com Covid-19.
- ✓ É importante lembrar que devemos nos atentar para as comorbidades pré-existentes e utilizar a melhor associação para cada caso.
- ✓ Sempre que houver a necessidade de intubação é necessário um planejamento para a extubação o mais breve possível, desde que as condições clínicas e laboratoriais do paciente permitam.
- ✓ **Utilizar o mínimo de sedação e analgesia necessárias para manter o paciente em sincronia com o ventilador mecânico. Sempre reavaliar o seu esquema de sedo-analgesia após 48h e considerar a possibilidade de retirada do BNM.**
- ✓ É importante controlar o tempo do uso de sedoanalgesia. Anotar em prontuário o início e tempo de uso. Ex: Fentanil D3 Início: 20/03 (3 dias de uso do fentanil, início dia 20 de março)
- ✓ Existem 3 aspectos importantes que devemos evitar e prevenir nos pacientes que receberão sedo-analgesia na UTI. Devemos prevenir tolerância, hiperalgesia e dependência. Para isso, podemos lançar mão de rotação de opióides, sedo-analgesia multimodal e utilizar a combinação opióide e benzodiazepínico o menor tempo possível, por no máximo 48h.
- ✓ Utilizar bloqueadores neuromusculares somente em situações especiais de SDR com relação de trocas gasosas ruins e/ou assincronias mesmo após a otimização da sedação, analgesia e dos parâmetros da ventilação mecânica.
- ✓ Os pacientes com SDR grave necessitam de sedação prolongada, para facilitar a ventilação mecânica e proteção pulmonar. Este fato pode levar ao acúmulo de medicamentos e provocar eventos adversos, especialmente na presença de outras disfunções orgânicas como renais e hepáticas. Estes eventos adversos incluem:
 - *Delirium* e prolongamento do desmame da ventilação nos pacientes em uso de midazolam. Devemos priorizar a utilização de doses menores de benzodiazepínicos por potencial possibilidade de *delirium* e hiperalgesia.
 - Síndrome de infusão de propofol (SIP) que se caracteriza por arritmia cardíaca, acidose metabólica, hipotensão, hipertrigliceridemia, rabdomiólise e lesão renal. As doses citadas na literatura como desencadeadoras da SIP são maiores que 5 mg/kg/h por período superior a 48 horas.

- Prolongamento do intervalo QT relacionada a várias drogas incluindo todos os antipsicóticos, em maior ou menor risco, a depender do psicotrópico escolhido e via de administração.
- Hiperalgisia, hiperatividade simpática e dependência aos opióides, principalmente fentanil e hidromorfina. Isto também poderá levar a assincronia do paciente ventilador e dificultar a ventilação pulmonar e o desmame.
- A cetamina deve ser evitada em pacientes com esquizofrenia, hipertensão, taquiarritmias, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca descompensada por aumentar a demanda miocárdica de oxigênio e prolongar o intervalo QT. Essa é uma preocupação significativa no manejo do COVID-19 devido ao uso concomitante de outros agentes farmacológicos com o mesmo efeito além da possibilidade de miocardite ou cardiomiopatia por SARS-CoV-2.
- ✓ Estratégias para minimizar a tolerância aos opióides e/ou a indução de hiperalgisia:
 - Utilizar escalas validadas de dor em CTI.
 - Priorizar a utilização de opióides em doses menores e intermitentes evitando o aumento na dose se não houver necessidade.
 - Redução gradual da dose de opióide quando o objetivo do escore de dor for alcançado (redução de dose de 10 a 20% a cada 1 a 4 dias).
 - Associar analgésicos não-opióides como terapia de resgate durante procedimentos ou para potencializar os efeitos dos opióides.
 - Adicionar metadona para atenuar ou retardar a tolerância aos opióides. A metadona é um opióide com propriedades que lhe confere uma vantagem especial. Quando utilizada na dose de 0,2 a 0,3 mg/kg, não tem sido associada à incidência de maiores eventos adversos relacionados a opióides. Tem início de ação em 8 minutos e a duração da analgesia varia de 24 a 36h. Além disso, a metadona pode reduzir o desenvolvimento de dor crônica pelo controle mais efetivo da dor aguda, agindo como um antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). **É uma ótima opção para utilização inicialmente associada a um hipnótico endovenoso. Uma sugestão seria iniciar a metadona precocemente no lugar do fentanil ou mesmo associada ao opióide.** A dose em adultos varia de 30 a 120mg/dia. A dose endovenosa recomendada corresponde à metade da dose oral. Se o paciente estiver usando 10 mg via oral

deve usar 5 mg via endovenosa. Diluir em concentração correspondente a 1mg/ml de SF 0,9%. Atentar para a possibilidade de prolongamento do intervalo QT com a metadona. Priorizar doses menores e monitorizar o ECG diariamente.

- Fazer rotação de opióides. O fentanil é 100x mais potente que a morfina e por isso também pode causar maior dependência. A morfina pode liberar histamina principalmente em infusão em bolus, na infusão contínua isso se torna mais brando.
- Evitar o uso de remifentanil por longos períodos, devido à indução de hiperalgesia. Utilizar somente em curtos períodos, principalmente em casos onde for necessária a avaliação neurológica.
- Utilização de antagonistas dos receptores NMDA (cetamina) que tem um bom efeito hipnótico e analgésico, porém seria recomendado associar um benzodiazepínico para potencializar o efeito sedativo.
- Utilização de agonistas do receptor α 2-adrenérgico (dexmedetomidina) que apresenta efeito analgésico e sedativo.
- Gabapentinóides (gabapentina ou pregabalina).

✓ Sugestão de esquemas de associação para sedação contínua:

- Midazolam/fentanil
- Midazolam/Remifentanil
- Midazolam/morfina
- Midazolam/sulfentanil
- Propofol/fentanil
- Propofol/Remifentanil
- Propofol/sulfentanil
- Dextrocetamina/Dexmedetomidina

✓ Esquemas alternativos podem ser requeridos, em uma situação de pandemia, insumos poderão faltar especialmente nos países subdesenvolvidos. Segue abaixo algumas sugestões de associações para uso nas situações de falta dos esquemas habitualmente utilizados:

- **Dexmedetomidina:** é um agonista alfa-2 adrenérgico relativamente seletivo que poderia ser utilizado em associação com outros fármacos em uma sedação mais profunda pois

ela otimiza a ação de outros fármacos contribuindo para a redução da dose dos demais como propofol, midazolam e até mesmo opióide. A diluição deve ser de 2 mL de Cloridrato de Dexmedetomidina em 48 mL de cloreto de sódio a 0,9% para totalizar 50 mL. É recomendável iniciar com uma dose de 1,0 µg/kg por dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção que pode variar de 0,2 a 1,4 µg/kg/h. A taxa de infusão de manutenção pode ser ajustada para se obter o efeito clínico desejado. Em estudos clínicos com infusões por mais de 24 horas de duração, foram utilizadas doses baixas como 0,05 µg/kg/h.

- **Dextroacetamina + dexmedetomidina:** A combinação de dexmedetomidina com dextroacetamina pode ser usada para fornecer o nível ideal de sedação e analgesia com efeitos limitados sobre a função respiratória e cardiovascular. Essa mistura, conhecida como “KETODEX”, equilibra os efeitos simpatomilíticos da dexmedetomidina, enquanto atenua concomitantemente os efeitos indesejáveis causados pela cetamina no sistema nervoso central. O uso de dextroacetamina proporciona vários benefícios, incluindo a provisão de analgesia, que não está tão presente com a dexmedetomidina, um aumento na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) para compensar a bradicardia e hipotensão da dexmedetomidina e um início mais rápido quando comparado com a dexmedetomidina isolada. A dexmedetomidina previne vários dos potenciais efeitos deletérios da dextroacetamina, incluindo agitação de emergência, salivação excessiva e estimulação do sistema cardiovascular (aumento da FC e PA). A experiência clínica com a combinação de dexmedetomidina e cetamina continua a aumentar com a demonstração de sua eficácia em estudos prospectivos, séries de casos e relatos de casos isolados.
- **Dextroacetamina + midazolam:** vide comentário acima.
- **Tiopental + Fentanil:** podemos considerar a utilização de tiopental (coma barbitúrico) + analgesia nos casos em que haja necessidade de BNM e não houver disponibilidade.

Tabela 1 - Características dos principais Bloqueadores Neuromusculares

Bloqueadores neuromusculares	Pancurônio	Vecurônio	Rocurônio	Atracúrio	Cisatracúrio	Succinilcolina
Tipos	A	A	A	B	B	D
Ação	Longa	Intermediária	Intermediária	Intermediária	Intermediária	Curta
Tempo de bloqueio em minutos	2-3	3-4	1-2	3-5	2-3	< 1
Duração da ação em minutos	60-100	20-35	20-35, 60-80 com sequência de doses	20-35	30-60	5-10
Bolus	0,05-0,1 mg/Kg	0,08-0,1 mg/Kg	0,6-1 mg/Kg 1-1,2 mg/Kg para sequência de doses	0,4-0,5 mg/Kg	0,1-0,2 mg/Kg	1mg/Kg
Apresentação	4 mg/2 mL	Pó = 4mg ou 10mg. Reconstituir em 10ml	50mg/5ml	25mg/2,5ml	10mg/5ml	Pó=100mg/10ml
Diluição	Usar puro em bomba de seringa	Usar puro em bomba de seringa	Não			
Infusão contínua	1-2 µg/Kg/min	0,8-1,2µg/Kg/min	8- 12 µg/Kg/min	5-20µg/Kg/min	1- 3 µg /Kg/min	Não usar
Infusão ml/h	60KG 1,8-3,6 70KG 2,1- 4,2 80 KG 2,4-4,8 90KG 2,7- 5,4 100 KG 3-6	60KG 2,9-4,3 70KG 3,4-5 80 KG 3,8-5,7 90KG 4,3-6,4 100 KG 4,8-7,1	60KG 2,8-4,3 70KG 3,3-5,0 80 KG 3,8-5,7 90KG 4,3-6,4 100 KG 4,8-7	60KG 1,8-7,2 70KG 2,1-8,4 80 KG 2,4-9,6 90KG 2,7-10,8 100 KG 3,0-12	60KG 1,8-5,4 70KG 2,1-6,3 80 KG 2,4-7,2 90 KG 2,7-8,1 100 KG 3,0-9	Não
Metabolização e eliminação	Hepática e renal	Hepática e renal	Hepática e renal	Renal e eliminação Hoffman	Renal e eliminação Hoffman	Colinesterase no plasma
Efeitos colaterais	Bloqueio vagal, estimulação do sistema nervoso simpático	Bloqueio vagal em altas doses	Bloqueio vagal em altas doses	Liberação de histamina e bloqueio ganglionar	Nenhum	Hipercalemia, mínima liberação de histamina, taquicardia

Observação A = Aminosteróide, B = Benzilisoquinolina, D = Despolarizante

Dentre os BNM, o atracúrio e cisatracúrio são fármacos idealmente utilizados para pacientes com insuficiência renal devido às suas características de metabolização plasmática dependente de esterases e ph.

Tabela 2 - Características dos principais Opióides

Opióides	Ação em minutos	Duração em minutos	Bolus	Manutenção	Eventos adversos
Morfina	15-20	180 a 360 minutos	1 a 5mg	1 a 2mg/h	Hipotensão, Síndrome de abstinência: midríase, sudorese, hipertensão arterial, taquicardia e liberação de histamina.
Fentanil	rápida	30 a 60 minutos	1 a 3 µg/Kg em bolus	0,01 a 0,05 µg/Kg/min	Menor liberação de histamina, hipotensão, reduz o débito cardíaco á custas de redução da frequência cardíaca.
Remifentanil	Ultra -rápida	3 minutos		***	Hipotensão Arterial, pode induzir hiperalgesia.
Sulfentanil	2,3-4,5 minutos	Duração é dose dependente 50 µg/Kg pode durar 50 minutos	0,5-1 µg/Kg a duração é dose dependente		Bradycardia, hipotensão arterial, espasmos das vias aéreas, arritmias cardíacas.
Alfentanil	Rápida	2-30 minutos	50 a 75 µg/Kg	0,5 a 3 µg/Kg/min contínuo	Bradycardia, rigidez muscular esquelética em doses muito elevadas.

Tabela 3 - Características dos principais Hipnóticos Venosos

Agentes hipnóticos	Duração	Dose inicial	Manutenção	Efeitos adversos
Barbitúrico Tiopental	Prolongada	3 a 5mg/Kg	0,5 a 3 mg/Kg/h	Contraindicado em casos de instabilidade hemodinâmica por seu efeito cardiodepressor
Benzodiazepínico Midazolam	1-3 horas	0,1-0,2 mg/Kg	0,03-0,2 mg/Kg/h	Hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores
Derivado Fenólico Propofol	Curta	0,25-2mg/Kg	2 a 5 mg/Kg/h	Hipotensão, acidose metabólica, aumento do lactato, hipertrigliceridemia, choque circulatório.
Cloridrato de Cetamina	5-10 min	1 – 4,5mg/Kg	0,1-0,5mg/minuto	Incompatibilidade com barbitúricos, não utilizar em IC descompensada, isquemia miocárdica

Sugestão para diluição de sedonalgesia:**1) FENTANIL: USAR PURO, SEM DILUIR: 50mcg/mL**

- **Bomba de seringa 20ml OU equipo (esvaziar frasco de 100ml de SF0,9% e acrescentar fentanil)**
- **Dose: iniciar 2mL/h e titular conforme necessidade**
- **Duração:** 30-60 min
- **Dose inicial:** 1 a 3 µg/Kg em bolus
- **Dose manutenção:** 0,01 a 0,05 µg/Kg/min
- **Efeitos adversos:** Menor liberação de histamina, hipotensão, reduz o débito cardíaco á custas de redução da frequência cardíaca.
- Iniciar desmame no máximo após 48 horas de infusão
- Não interromper abruptamente a infusão devido ao risco aumentado de abstinência.
- Evite induzir tolerância ao aumentar progressivamente a dose

2) MIDAZOLAM: USAR PURO, SEM DILUIR: 50mg/10mL

- **Bomba de seringa:**
- **Solução:** 5mg/mL
- **Iniciar 1mL/h**
- Bomba de equipo: 2 ampolas de 10mL diluídas em SF0,9% 80mL (solução: 1mg/mL)
- **Duração:** 1-3 horas
- **Dose inicial:** 0,1-0,2 mg/Kg
- **Dose manutenção:** 0,03-0,2 mg/Kg/h
- **Efeitos adversos:** Hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores
- Iniciar desmame máximo após 48h de infusão
- Evitar induzir tolerância e hiperalgesia ao aumentar progressivamente a dose
- Não interromper abruptamente a infusão devido ao risco aumentado de abstinência.

3) DEXTROCETAMINA: ampola: 10mL (50mg/mL)

- **Bomba de seringa de 20mL:** 4mL de dextrocetamina em 16mL de SF0,9% (solução 10mg/mL)
- **Dose:** 0,1 a 1,25mg/kg/h ou 1 a 5mL/h
- **Bomba de equipo:** 2 ampolas de 10mL em 80mL SF0,9% OU 5 ampolas de 2mL em 40 mL (solução: 10mg/mL)
- **Duração:** 5-10 min
- **Dose inicial:** 1 – 4,5mg/Kg
- **Dose manutenção:** 0,1 a 1,25mg/kg/h ou 1 a 5ml/h
- **Efeitos adversos:** Incompatibilidade com barbitúricos, não utilizar em IC descompensada, isquemia miocárdica

4) LIDOCAÍNA 2% SEM VASOCONSTRICTOR (100mg/5ml)

- **Usar sem diluir**
- **Bomba de equipo ou seringa:** utilizar a ampola de 20mL (solução 20mg/ml)
- **Dose inicial:** 1 a 2 mg/kg
- **Dose manutenção:** 1 a 1,5mg/Kg/h ou 3 a 7mL/h

5) PROPOFOL 1% (200mg/20ml)

- Usar sem diluir - Bomba de seringa ou equipo (solução 10mg/ml)
- **Dose:** 2 a 5mg/Kg/h ou 15 a 40mL/h
- **Duração:** curta
- **Dose inicial:** 0,25-2mg/Kg
- **Dose manutenção:** 2 a 5 mg/Kg/h ou 15 a 90 mcg/kg/min
- **Efeitos adversos:** Hipotensão, acidose metabólica, aumento do lactato, hipertrigliceridemia, choque circulatório.
- Infusão máxima 48h

6) DEXMEDETOMIDINA

- **Bomba de equipo:** 2 frascos (4 ml) em 96mL SF0,9% (solução: 4µg/ml)
- **Dose:** 0,3 a 1,4 µg/Kg/h ou 5 a 25mL/h
- **Bomba de seringa:** 1 frasco em 18mL de SF0,9% (solução 10µg/ml)
- **Dose:** 0,3 a 1,4 µg/Kg/h ou 2 a 10ml/h

7) TIOPENTAL

- 2 frascos (1g) em 100ml de SF0,9%
- Solução: 10mg/ml (1%)
- Dose titulável: 1 a 4 mg/kg/h ou 5 a 40 ml/h

8) REMIFENTANIL

- Frasco: 2mg
- **Bomba de seringa de 20ml: diluir 1 frasco (2mg) em 18ml de SF0,9%**
- **Solução: 100mcg/ml**
- **Dose: 0,05 a 0,3mcg/kg/min ou 3 a 9ml/h**
- Bomba de equipo: diluir 2mg em 20ml SF0,9%
- Solução: 20mcg/ml
- Dose: 0,05 a 0,3mcg/kg/min ou 10 a 60ml/h
- **Efeitos adversos:** Hipotensão Arterial, pode induzir hiperalgesia.

3.3.3) Antibioticoterapia:

a) **Ceftriaxona:** deve ser administrada na presença de critérios clínicos e radiológicos de pneumonia bacteriana por período de 7 a 10 dias de acordo com o quadro clínico.

Posologia: 1 g EV, 12/12h.

b) **Clarithromicina:** deve ser administrada na presença de critérios clínicos e radiológicos de pneumonia bacteriana por período de 5 a 7 dias de acordo com o quadro clínico.

Posologia: Endovenosa: 500 mg EV 12/12h

3.3.4) Heparina

Heparina profilática

Deve ser administrada apenas se contagem plaquetária $\geq 50.000/\text{mm}^3$, na ausência de sangramentos e de outras contraindicações ao uso dessa medicação.

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 trombofilaxia para doses intermediárias ou terapêuticas. Para os pacientes obesos, no entanto, sugere-se ajuste de doses da

profilaxia. As doses de anticoagulação profilática estão sugeridas abaixo, bem como considerações quanto ao peso corporal e função renal.

	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.

Heparinização plena

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.

As doses de anticoagulação terapêutica estão sugeridas abaixo:

	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.

3.3.5) Corticoterapia

Administração de corticoide deve ser considerada **após 7 dias** do início dos sintomas, se necessidade de suplementação de O₂ > 4 L/min ou aumento de 20% da necessidade de O₂ suplementar em 24h. A utilização mais precoce deve ser desencorajada pelo risco de suprimir a resposta natural de produção de anticorpos pelo organismo no combate à infecção viral instalada. Nesse caso, considerar o uso de metilprednisolona por se tratar de um corticoide com meia vida de 24h. O Centro de Terapia Intensiva HC-FMRP-USP opta pelo uso de metilprednisolona pela melhor penetração pulmonar, melhor manejo e benefício relatado em estudos prévios de SRAG.

Posologia: Metilprednisolona na dose de 1mg/kg/dia por 7 dias, podendo prorrogar para 10 a 14 dias, sem necessidade de desmame da dose. Considerar o uso mais prolongado naqueles casos de hipoxemia refratária em que se considere a possibilidade de evolução para fibrose pulmonar ou pneumonia em organização. Porém, essas são situações de exceção e baseadas em opinião de especialistas que devem ser individualizadas e discutidas caso a caso.

Outra opção de corticoide é a dexametasona:

- ✓ **O₂ em alto fluxo:** 10 mg 1 vez/dia por 10 dias
- ✓ **Necessidade de intubação:** 20mg 1 vez/dia nos primeiros 5 dias e 10mg 1 vez/dia nos 5 dias seguintes

Manter controle glicêmico rigoroso em pacientes em uso de corticoide, com meta glicêmica entre 140-180 mg/dl.

Na eventualidade da presença da Síndrome de ativação macrofágica (SAM) com escore para SAM ≥ 169 , utilizar Dexametasona na dose de 20mg/dia por 5 dias, então 10mg/dia por mais 5 dias, na ausência de infecção bacteriana concomitante. Se houver infecção bacteriana, reduzir a dose à metade. Caso paciente mantenha PCR ≥ 10 mg/dL e sem evidência de infecção bacteriana concomitante, discutir com equipe especializada o uso de terapias específicas.

Escore para síndrome de ativação macrofágica (SAM)			
Temperatura	Pontuação	Fibrinogênio (mg/L)	Pontuação
<38,4° C	0	> 200 mg/dL	0
38, 4°-39, 4° C	33	≤200 mg/dL	30
>39, 4° C	49	Ferritina ng/ml	Pontuação
Organomegalia	Pontuação	<2000 ng/ml	0
Nenhuma	0	2000-6000 ng/ml	35
Hepato ou esplenomegalia	23	>6000 ng/ml	50
Hepato e esplenomegalia	38	AST	Pontuação
Número de citopenias (Hb ≤ 9 g/dL; GB ≤ 4000/mm³; plq ≤ 100.000/mm³)		<30 IU/L	0
Uma linhagem	0	≥30 IU/L	19
Duas linhagens	24	Hemofagocitose em aspirado de medula	Pontuação
Três linhagens	34	No	0
Triglicérides (mg/dL)	Pontuação	Yes	35
< 150 mg/dL	0	Imunossupressão	Pontuação
150 a 354 mg/dL	44	No	0
> 354 mg/dL	64	Yes	18
		ESCORE TOTAL:	_____ (se ≥ 169 , considerar SAM)
		Adaptado de <i>Arthritis Rheumatol</i> 2014;66:2613-20.	

3.3.6) Tocilizumabe:

Está indicado em pacientes recém-hospitalizados que estão em uso de altas frações de oxigênio, com marcadores inflamatórios elevados e sem suspeita de infecção bacteriana associada. No paciente crítico não há evidência atualmente para o uso.

Dose recomendada: 8 mg/kg, infusão em 60 min. Dose única. **Dose máxima:** 800 mg.

3.3.7) Exames laboratoriais:

Sugestão de coleta de exames de acordo com protocolo institucional:

- **Exames diários**

- ✓ Gasometria arterial
- ✓ Lactato (se indicado)
- ✓ Hemograma completo
- ✓ Ureia
- ✓ Creatinina
- ✓ Sódio e Potássio

- **A cada 48 horas:**

- ✓ Cálcio
- ✓ Fósforo
- ✓ Magnésio

- **A cada 72 horas:**

- ✓ Proteína C reativa

- **A critério médico:**

- ✓ TP e TTPa
- ✓ LDH
- ✓ TGO e TGP

- **Na admissão e se piora clínica:**

- ✓ D-Dímeros (e na alta hospitalar)
- ✓ Ferritina
- ✓ Triglicérides
- ✓ ECG 12 derivações
- ✓ Solicitar RX de tórax PA + P e, se necessário, a Tomografia de tórax de alta resolução.

3.3.8) Exames de imagem:

No contexto do doente crítico, indicar de maneira individualizada de acordo com a hipótese diagnóstica:

- ✓ **Tomografia de tórax de baixa dose e sem contraste:** para diagnóstico de pneumonia viral e avaliação do grau de comprometimento pulmonar;
- ✓ **Tomografia de tórax com contraste:** em casos de suspeita de complicação infecciosa (fungo, abscesso, empiema) se função renal permitir.
- ✓ **Angio-tomografia de tórax:** em casos de suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP) naqueles pacientes que mantêm ou apresentam piora de hipoxemia, dificuldade no desmame ventilatório, piora clínica e/ou presença de dosagem de dímeros D elevada.

3.3.9) Estado Confusional Agudo (Delirium)

Manifesta-se pela presença aguda de alterações no estado de consciência e das funções cognitivas, incluindo orientação auto/alo psíquica, atenção, vigilância, pensamento/discurso, memória e psicomotricidade. Pode ser classificado como hipoativo, hiperativo ou misto, tendo destaque no ambiente hospitalar os casos que cursam com agitação psicomotora e hipervigilância (hiperativo).

Os pacientes internados em terapia intensiva apresentam inúmeros fatores de risco como doença crônica descompensada, comorbidades, idade avançada, quadro infeccioso, pneumopatias, uso de diversas medicações e suas interações. Além da possibilidade de sedação prolongada e ventilação mecânica, somam-se o estresse do ambiente a fatores próprios da pandemia, como suspensão de visitas e do apoio espiritual. O uso de EPI pelos profissionais, por exemplo, dificulta o contato e o senso de orientação visual do paciente com relação aos seus cuidadores. Sintomas neuropsiquiátricos também podem estar presentes decorrentes da própria infecção pelo coronavírus, como observado em outros centros de tratamento. Portanto, a possibilidade da manifestação do delirium pode ser efeito direto da infecção no sistema nervoso central, da inflamação, da hipoxemia, da falência de outros órgãos, do uso de sedativos, ventilação mecânica, fatores ambientais, dentre outros (Kotfis et al., 2020).

A prevenção/manejo não farmacológico do delirium deve ser realizada, dentro das possibilidades de cada caso, com estratégias como:

- ✓ Reduzir tempo e dose de medicações sedativas e ventilação mecânica,
- ✓ Promover controle de dor adequado,

- ✓ Mobilização do paciente, evitar retenção urinária e constipação intestinal,
- ✓ Orientação diária aos pacientes sobre dia, hora/período do dia e local,
- ✓ Ao manejar o paciente identificar-se com nome e função,
- ✓ Dentro das limitações do CTI, promover contato por meios tecnológicos entre paciente e familiares e apoio espiritual.

O tratamento baseia-se em:

- ✓ Revisão das medicações que estão sendo administradas com intuito de reduzir/suspender fármacos que podem agravar o estado confusional agudo.
- ✓ Atentar para substâncias que podem provocar síndrome de retirada/abstinência ao serem suspensas abruptamente.
- ✓ Medidas não farmacológicas descritas acima.

O delirium hipoativo habitualmente não é reconhecido devido sua apresentação clínica (lentificação psicomotora, redução da vigilância e atenção) portanto, as medidas de prevenção e a identificação precoce devem fazer parte da rotina. Não há, até o momento, recomendações fortes para uso de medicações nesses casos. Vale lembrar que o uso de psicotrópicos pode inclusive piorar o estado confusional, devendo ser reservado para os casos de agitação psicomotora em que o manejo verbal associado ou não as medicações já em uso (sedoanalgesia) não são eficazes e o paciente se encontra em risco de auto/heteroagressão.

No caso de agitação psicomotora com necessidade de imediata intervenção pode-se lançar mão de antipsicóticos. Nesse momento recomenda-se avaliar se o paciente já não se encontra em uso destes fármacos e considerar antecipar a dose, mantendo a dose total diária.

Na escolha da medicação antipsicótica considerar informações sobre o histórico prévio do paciente, por exemplo, patologias psiquiátricas que demandaram uso de antipsicótico/psicotrópicos (depressão, esquizofrenia, uso de substâncias psicoativas, quadros demenciais etc.), efeitos colaterais prévios a psicotrópicos, patologias de base, medicações em uso e ECG.

Dentre os antipsicóticos, quando não houver contraindicações, considerar o uso do haloperidol. Priorizar doses menores, para ser possível repetir a prescrição caso necessário e evitar efeitos colaterais (sintomas extrapiramidais, prolongamento do QTc, síndrome neuroléptica maligna, acatisia, etc.). Ex: Utilizar haloperidol 0,5-2,5 mg, caso seja necessário repetir a dose após 30 minutos, por até 3 vezes, atentando para a dose total diária *. Caso o paciente tenha contraindicação ao uso do haloperidol, considerar outras opções como **:

- ✓ Risperidona (disponível comprimido de 2 mg) – dose inicial de 1 – 2 mg *.
 - ✓ Olanzapina (disponível comprimido 5 e 10 mg) – dose inicial de 2,5 mg (evitar em pacientes com descontrole glicêmico) *.
 - ✓ Pode-se usar lorazepam na dose de 1 a 2 mg associado ao antipsicótico, a depender da gravidade da agitação e medicações em uso (revisar se paciente já não se encontra em uso de benzodiazepínicos para sedação). A associação haloperidol + lorazepam pode ser benéfica por promover redução da agitação psicomotora (haloperidol) e sedação (lorazepam). Outros benzodiazepínicos não são comumente utilizados pois podem agravar o delirium.
 - ✓ O uso da contenção mecânica deve ser individualizado e deve ser utilizado por menor período para evitar efeitos colaterais.
 - ✓ Não há recomendação no uso rotineiro de antipsicóticos, porém a depender do caso e contexto do CTI pode ser necessário a administração de horário das medicações, nesses casos, individualizar a terapêutica visando menor número de fármacos e doses.
 - ✓ Vale lembrar que o paciente em estado confusional agudo pode levar dias a semanas para se reestabelecer, apesar da melhora clínica, portanto, se faz necessário manter as medidas não farmacológicas de tratamento e prevenção.
- * Dose máxima licenciada: haloperidol 20 mg/dia, risperidona 16 mg/dia, olanzapina 20 mg/dia, lorazepam 10 mg/dia. A dose máxima descrita leva em consideração transtornos psiquiátricos primários. No delirium sempre considerar a menor dose, por menor tempo, pois o uso de altas doses, por tempo prolongado, especialmente em pacientes idosos, pode prolongar o estado confusional agudo e piorar o prognóstico. Em casos de difícil manejo individualizar a prescrição.
- ** Não é recomendado o uso de quetiapina no estado confusional agudo. A quetiapina possui como efeito colateral frequente a sedação excessiva, inclusive em doses baixas. Considerar apenas em pacientes com histórico prévio de uso (comorbidades neuropsiquiátricas). Esta droga ocasiona sedação e não resolução do estado confusional.

3. Referências

- 1) Protocolos AMIB, ABRAMEDE, AMB, 2020.
- 2) World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance. January 2020.
- 3) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. January 2020.
- 4) Cheung JC, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. Lancet. Feb. 2020.
- 5) Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2012; 7: e35797.
- 6) Simonds AK, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. Health Technol Assess. 2010
- 7) Pan L, et al. How to face the novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: the experience of Sichuan Provincial People’s Hospital. Intensive Care Med. Feb. 2020.
- 8) Liao X, Wang B, et al. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units - the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Med. 2020
- 9) Hill C, et al. Cricothyrotomy technique using gum elastic bougie is faster than standard technique: a study of emergency medicine residents and medical students in an animal lab. Acad Emerg Med. 2010
- 10) Higgs A, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. British Journal of Anaesthesia. 2017.
- 11) Yang X, Yu, Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respiratory Medicine. Feb. 2020
- 12) Xie et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. Intensive Care Med. 2020
- 13) Chan CM, et al. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: A meta-analysis. Crit Care Med 2012.
- 14) Gales A, et al. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. World Federation of Societies of Anaesthesiologists. 2018
- 15) Ross W. et al. Rapid Sequence Induction. World Federation of Societies of Anaesthesiologists. 2016.

- 16) Holden D. et al. Safety Considerations and Guideline-Based Safe Use Recommendations for “Bolos-Dose” Vasopressors in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2018
- 17) Wax RS, et al. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth/J Can Anesth*
- 18) Peng PWH, et al. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia*. 2020.
- 19) Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
- 20) Jia Liu, Ruiyuan Cao, Mingyue Xu, Xi Wang, Huanyu Zhang, Hengrui Hu, Yufeng Li, Zhihong Hu, Wu Zhong and Manli Wang. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* (2020) 6:16 <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156->
- 21) Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, v:385(10229), P1033-1034, 2020
- 22) Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States. A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020; doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- 23) Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66;2613–20.
- 24) J.A. Jeevendra Martyn, Jianren Mao, Edward A. Bittner. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 365–378. doi: 10.1056/NEJMra1800222
- 25) David R Brush, John P Kress. Sedation and Analgesia for the Mechanically Ventilated Patient. *Clinics in Chest Medicine*, Vol 30, Issue 1, March 2009, Pages 131-141
- 26) Steven B Greenberg, Jeffery Vender. The Use of Neuromuscular Blocking Agents in the ICU: Where Are We Now? *Crit Care Med*, 2013 May; 41(5):1332-44. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828ce07c.
- 27) Hanidziar, Dusan, Bittner, Edward. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients challenges and special considerations. *Anesthesia & Analgesia Journal Publish Ahead of Print*. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004887
- 28) Bruna M C de Oliveira, Renato L P Souza . Advantages of delayed sequence intubation in selected patients with coronavirus disease (COVID-19). *Anesthesia&Analgesia*, 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004977.
- 29) Weingart SD et al. Delayed sequence intubation: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2015;65(4):349-55.

- 30) Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine: An effective alternative for procedural sedation? *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:423-427
- 31) Weingart SD,. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med.* 2011 Jun;40(6):661-7.
- 32) Mona M Mogahd, Mohammed S Mahran, Ghada F Elbaradi. Safety and Efficacy of Ketamine-dexmedetomidine versus Ketamine-propofol Combinations for Sedation in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2017; 20:(2)182-187.
- 33) Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Fiorino MD. A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg.* 2020 Jun 10: 1–6.
- 34) Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID – 19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care* (2020) 24:176.
- 35) Wu Y, Tseng P, Tu Y, et al. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(5):526-535.
- 36) Abel KM, Taylor D, Duncan D, McConnell H, Kerwin R. *The Maudsley Prescribing Guidelines.* Martin Dunitz, 1999.
- 37) RECOVERY Collaborative Group; Peter Horby, Wei Shen Lim , Jonathan R Emberson , Marion Mafham , Jennifer L Bell , Louise Linsell , Natalie Staplin , Christopher Brightling , Andrew Ustianowski , Einas Elmahi , Benjamin Prudon , Christopher Green , Timothy Felton , David Chadwick , Kanchan Rege , Christopher Fegan , Lucy C Chappell , Saul N Faust , Thomas Jaki , Katie Jeffery , Alan Montgomery , Kathryn Rowan , Edmund Juszczak , J Kenneth Baillie , Richard Haynes , Martin J Landray . Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report *N Engl J Med.* 2020 Online ahead of print.
- 38) Alfonso C Hernandez-Romieu , Max W Adelman , Maxwell A Hockstein , Chad J Robichaux , Johnathan A Edwards , Jane C Fazio , James M Blum , Craig S Jabaley , Mark Caridi-Scheible , Greg S Martin , David J Murphy , Sara C Auld , Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020 Aug 14; 10.1097/CCM.0000000000004600.doi:10.1097/CCM.0000000000004600. Online ahead of print.
- 39) Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Aug 5;99:276-278. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.072. Online ahead of print. PMID: 32763444
- 40) Nathalie Van Aerde¹, Greet Van den Berghe^{1,3}, Alexander Wilmer², Rik Gosselink⁴, Greet Hermans^{1,2*} and COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06244-7>.

- 41) You Shang, Chun Pan, Xianghong Yang, Ming Zhong, Xiuling Shang⁵, Zhixiong Wu, Zhui Yu, Wei Zhan, Qiang Zhong, Xia Zhen, Ling San, Li Jian, Jiancheng Zhang, Wei Xiong, Jiao Liu and Dechang Chen. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann. Intensive Care* (2020) 10:73 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>
- 42) Pisano A. e col, Indications for Tracheal Intubation in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 000 (2020) 1-5. Published: December 02, 2020.
DOI:<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.062>.[https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(20\)31299-4/fulltext](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(20)31299-4/fulltext)
- 43) Duan, J., Han, X., Bai, L. *et al.* Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* **43**, 192–199 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4601-3>
- 44) Philippe Rola, Joshua Farkas, Rory Spiegel, Cameron Kyle-Sidell, Scott Weingart, Laura Duggan, Marco Garrone, Adam Thomas. Rethinking the early intubation paradigm of COVID-19: time to change gears? *Clin Exp Emerg Med* 2020;7(2):78-80 <https://doi.org/10.15441/ceem.20.043>
- 45) World Health Organization. (2021). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- 46) Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, Munshi L, Papazian L, Pesenti A, Vieillard-Baron A, Mancebo J. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020 Dec;46(12):2385-2396. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169218; PMCID: PMC7652705.
- 47) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.2017;318(14):1335–1345. doi:10.1001/jama.2017.14171
- 48) ROSE ClinicalTrials.gov number, NCT02509078. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1901686
- 49) Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, Heunks L, Jaber S, Sottile PD, Papazian L. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2020 Dec;46(12):2357-2372. doi: 10.1007/s00134-020-06297-8. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33159530; PMCID: PMC7648542.
- 50) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani

LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.

- 51) Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021 Jun;36(6):673-680. doi: 10.1177/0885066621994057. Epub 2021 Feb 25.
- 52) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- 53) Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, Kang BJ, Lellouche F, Nava S, Rittayamai N, Spoletini G, Jaber S, Hernandez G. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020 Dec;46(12):2238-2247. doi: 10.1007/s00134-020-06228-7. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901374