

I-RECOVER

Protocolo de Gerenciamento da Síndrome COVID-19 de Longa Duração

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

A abordagem descrita abaixo é um protocolo de consenso baseado em uma colaboração liderada pelo Dr. Mobeen Syed ("Dr. Been"), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers e a FLCCC Alliance. Devido à falta de estudos de tratamento clínico da Síndrome COVID-19 de longa duração, estas recomendações são baseadas nos mecanismos fisiopatológicos de COVID-19 e doenças pós-virais, juntamente com nossa experiência coletiva, observando respostas clínicas profundas e sustentadas, alcançadas com as abordagens de tratamento descritas abaixo.

Este protocolo também foi usado para tratar síndromes inflamatórias pós-vacinais com semelhante sucesso. Tal como ocorre com todos os protocolos da FLCCC Alliance, os componentes, doses e durações irão evoluir à medida que são acumulados mais dados clínicos. Para obter as informações mais atualizadas sobre os tratamentos opcionais, vá a: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (consulte a seção LHCS).

Terapia inicial da Síndrome Covid-19 de Longa Duração:

IVERMECTINA

Dose de 0,2–0,4 mg/kg – uma vez ao dia com as refeições* por 3–5 dias (por vezes, são necessárias doses mais elevadas em anorexia)

*Tomar com o estômago vazio se apresentar náusea/diarreia/anorexia.

Após 3–5 dias, mudar para uma ou duas vezes por semana, dependendo do tempo de recorrência/persistência dos sintomas.

Caso todos os sintomas tiverem sido remitidos e não voltarem, descontinuar após 2–4 semanas.

Contraindicações relativas:

- Pacientes a tomarem varfarina requerem monitoramento rigoroso e ajuste da dose.
- Mulheres grávidas ou amamentando requerem uma avaliação mais aprofundada do risco/benefício.



FLUVOXAMINA

50 mg – 2 vezes ao dia por 15 dias.

Em caso de desenvolver efeitos colaterais, deve reduzir a dose ou descontinuar. Doses tão baixas quanto 9 mg duas vezes ao dia demonstraram eficácia.

Monitore de perto, pois alguns pacientes podem responder mal. Alguns indivíduos podem sentir ansiedade aguda; deve monitorar e tratar com cuidado para evitar a uma rara escalada para comportamento suicida ou violento.

AValiação Pulmonar

Consulte um pneumologista, se disponível, caso contrário realize um exame de imagiologia pulmonar (de preferência TC) para avaliar pneumonia organizada secundária (OP).

Se forem obtidos resultados consistentes com OP secundária, inicie a **terapia com corticosteróides**, conforme descrito abaixo. Caso persistam os sintomas ou a necessidade de oxigênio, pode ser necessário prolongar o tratamento.

TC tomografia computadorizada



Se nem todos os sintomas desaparecerem com ivermectina:

TERAPIA COM CORTICOSTERÓIDES

Uma redução gradual da dose de **prednisona** como segue:

1. 0,5 mg/kg diariamente por 5 dias
2. 0,25 mg/kg diariamente por 5 dias
3. 0,12 mg/kg diariamente por 5 dias

Tomar de manhã para diminuir o impacto sobre o sono.

Os efeitos colaterais podem incluir: Aumento do apetite, alterações de humor, insônias, glicemia elevada, dispepsia.



TRATAMENTO DE SUSPEITA DE ATIVAÇÃO DE MASTÓCITOS

Escolha um anti-histamínico Tipo I e outro Tipo II em conjunto com um estabilizador de mastócitos – por exemplo, Loratadina, Famotidina e Rupatadina. Em caso de resposta insatisfatória, mude os medicamentos. As doses aprovadas pela FDA dos Estados Unidos de muitos dos medicamentos abaixo são administradas uma vez por dia, mas podem ser administradas até três vezes por dia com cuidado e monitoramento próximo, em caso de resposta insatisfatória ou efeitos colaterais.

Terapia de primeira linha

- Dieta de baixa histamina
- **Anti-histamínicos tipo I:** Loratadina 10 mg ou Cetirizina 10 mg ou Fexofenadina 180 mg – três vezes ao dia conforme tolerado.
- **Anti-histamínicos tipo II:** Famotidina 20 mg ou Nizatidina 150 mg – duas vezes ao dia, conforme tolerado.
- **Estabilizadores de mastócitos:**
 - Rupatadina 10 mg – uma vez ao dia, ou Cetotifeno 1 mg – uma vez ao dia à noite (aumentar conforme tolerado).
 - Pode adicionar: Cromoglicato de sódio 200 mg – três vezes ao dia (aumentar lentamente), ou Quercetina 500 mg – três vezes ao dia.

Terapia de segunda linha

- Montelucaste 10 mg (cuidado com a depressão em alguns) – uma vez ao dia.
- Naltrexona de baixa dosagem (LDN) – comece com 0,5 mg por dia, aumentando 0,5 mg por semana até 4,5 mg por dia. Evitar se o doente tomar opiáceos.
- Diazepam 0,5–1 mg duas vezes ao dia.
- ISRS (Inibidores seletivos de recaptção de serotonina).

Para uso em todos os doentes:

TERAPIA DE REPOLARIZAÇÃO DE MACRÓFAGOS/MONÓCITOS

- Vitamina C – 500 mg duas vezes ao dia
- Ácidos graxos ômega 3 – 4 gm ao dia (Vascepa, Lovaza ou DHA/EPA)
- Atorvastatina – 40 mg diariamente
- Melatonina – 2–10 mg todas as noites, começar com uma dose baixa, aumentar conforme tolerado na ausência de distúrbios do sono.

Suplemento Adicional:

- Vitamina D3 – 2,000–4,000 IU diariamente

DHA Ácido docosahexaenóico IU Unidades internacionais
EPA ácido eicosapentaenóico mg/kg dose em mg por kg de peso corporal

I-RECOVER

2/3

Protocolo de Gerenciamento da Síndrome COVID-19 de Longa Duração

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

Síndrome COVID-19 de longa duração (também denominada "Síndrome Pós-COVID-19")

Extrato do "Guide to the Management of COVID-19" [Guia para o Gerenciamento da COVID-19] por Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

A Síndrome COVID-19 de Longa Duração (LHCS) é caracterizada por mal-estar prolongado, dores de cabeça, fadiga generalizada, dificuldades de sono, perda de cabelo, distúrbio do olfato, diminuição do apetite, articulações doloridas, dispnéia, dor no peito e disfunção cognitiva [400-411]. Até 80% dos doentes apresentam doença prolongada após COVID-19. A SCLD não é vista apenas após a infecção por COVID-19, mas está sendo observada em algumas pessoas que receberam vacinas (pro-vavelmente devido à ativação de monócitos pela proteína de pico da vacina). A SCLD pode persistir por meses após a infecção aguda e quase metade dos doentes reportam redução da qualidade de vida. Os doentes podem sofrer sintomas neuropsico-lógicos prolongados, incluindo vários domínios da cognição. [409,412] Uma característica intrigante da SCLD é que não é prevista pela gravidade da doença inicial; a pós-COVID-19 frequentemente afeta casos leves a moderados e adultos jovens que não requerem suporte respiratório ou cuidados intensivos. [411] O conjunto de sintomas da SCLD é, na maioria dos casos, muito semelhante à síndrome da resposta inflamatória crônica (SRIC) / encefalomielite miálgica / síndrome da fadiga crônica. [411] Um importante fator de diferenciação da SRIC é a observação de que a SCLH continua a melhorar por conta própria, embora lentamente na maioria dos casos. Outra observação importante é que a SCLD inclui mais jovens em comparação com COVID-19 grave que afeta pessoas mais idosas ou pessoas com comorbidades. Para além disso, foi observada a seme-lhança entre a síndrome de ativação de mastócitos, e muitos consideram o pós-COVID-19 como uma variante da síndrome de ativação de mastócitos. [413]

A síndrome LHCS (SCLD) é altamente heterogênea e provavelmente resulta de uma variedade de mecanismos patogênicos. Além disso, é provável que o tratamento tardio (com ivermectina) na fase sintomática inicial resulte em uma carga viral elevada que aumenta o risco e a gravidade da SCLD. As seguintes teorias foram postuladas para explicar a SCLD: [411]

1. Os sintomas respiratórios contínuos (falta de ar, tosse, tolerância reduzida ao esforço) podem estar relacionados à pneumonia organizada não resolvida (ativar macrófagos pulmonares).
2. Síndrome de ativação de monócitos. A persistência de fragmentos virais em monócitos resulta em uma resposta imune contínua numa tentativa do sistema imunológico de limpar a(s) proteína(s) agressora(s) e fragmentos de RNA viral.
3. Os sintomas neurológicos podem estar relacionados à doença tromboótica micro e/ou macrovascular que parece ser comum na doença de COVID-19 grave. [414] As ressonâncias magnéticas cerebrais 3 meses após a infecção demonstraram mudanças microestruturais em 55% dos pacientes. [415] Adicionalmente, as características da encefalopatia podem estar relacionadas a encefalite e anticorpos cerebrais autoreativos [416], bem como vasoconstrição cerebral grave. [417] A microvasculatura cerebral expressa receptores ACE2 e o "pseudovírus" SARS-CoV-2 pode se ligar ao endotélio microvascular causando inflamação microvascular cerebral e coagulação. [418].

4. Um desmascaramento da síndrome de ativação de mastócitos (MCAS), ou desencadeamento da síndrome de ativação de mastócitos. Os mastócitos estão presentes no cérebro, especialmente na eminência mediana do hipotálamo, onde estão localizados perivascularmente próximos aos terminais nervosos positivos para o hormônio liberador de corticotropina. [419] Após a estimulação, os mastócitos liberam mediadores pró-inflamatórios, como histamina, triptase, quimiocinas e citocinas, que podem resultar em inflamação neurovascular. [419] A "névoa do cérebro", o comprometimento cognitivo e a fadiga geral relatados na doença de COVID-19 de longa duração podem ser devidos à inflamação neurovascular relacionada aos mastócitos.

Os sinais e sintomas clínicos podem ser agrupados nos seguintes grupos. O motivo deste agrupamento é de permitir terapia específica direcionada ao órgão/terapia individualizada.

1. Respiratórios: falta de ar, congestão, tosse persistente, etc.
2. Neurológicos/psiquiátricos: névoa cerebral, malestar, cansaço, dores de cabeça, enxaquecas, depressão, incapacidade de focar/concentrar, cognição alterada, insônia, vertigem, ataques de pânico, zumbido, anosmia, odores fantasmas, etc.
3. Musculoesqueléticos: mialgias, fadiga, fraqueza, dores nas articulações, incapacidade de fazer exercício, malestar pós-esforço, incapacidade de realizar atividades normais da vida diária (ANVD).
4. Cardiovasculares: Palpitações, arritmias, síndrome tipo Raynaud, hipotensão e taquicardia ao esforço.
5. Autonômicos: Síndrome de taquicardia postural (POTs), sudorese anormal.
6. Perturbações gastrointestinais: Anorexia, diarreia, distensão abdominal, vômitos, náuseas, etc.
7. Dermatológicos: Prurido, erupções cutâneas, dermatografia.
8. Membranas mucosas: Corrimento nasal, espirros. Ardor e prurido nos olhos.

Abordagem ao Tratamento

A abordagem do tratamento deve ser individualizada de acordo com o agrupamento de sinais e sintomas clínicos. No entanto, na generalidade, é provável que os doentes que receberam tratamento antiviral inadequado (ivermectina) durante a fase sintomática aguda e terapia de reopolarização anti-inflamatória / macrofágica inadequada (corticosteróides, estatinas, ácidos graxos ômega-3, fluvoxamina, ivermectina, etc.) durante a fase aguda de COVID-19 são muito mais propensos a desenvolver a síndrome pós-COVID-19. Em doentes com sintomas respiratórios atuais, é sugerida a imagiologia torácica (de preferência uma tomografia computadorizada do tórax). Os doentes com inflamação pulmonar não resolvida (pneumonia organizada) devem ser tratados com um curso de corticosteróides (prednisona) e acompanhados de perto. A PCR deve ser medida e Estatinas corticosteróides prolongados (titulados para a PCR)

I-RECOVER

3/3

Protocolo de Gerenciamento da Síndrome COVID-19 de Longa Duração

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

devem ser oferecidos a esses doentes. Da mesma forma que para doentes, que se recuperaram de choque séptico, [420] um distúrbio imunológico prolongado (muitos meses) com citocinas pró e anti-inflamatórias elevadas pode contribuir para a SCLD. Isto é provavelmente a consequência da síndrome de ativação de monócitos e a terapia de repolarização de monócitos é, portanto, indicada. Para além disso, um painel de citocinas pode permitir a terapia anti-inflamatória direcionada (Maraviroc em doentes com níveis elevados de CCR5). Devese notar que, assim como os ácidos graxos ômega-3, os corticosteróides demonstraram aumentar a expressão de lipídios pró-resolução, incluindo Protectina D1 e Resolvína D4. [421] Um número desconhecido de doentes que recuperaram da

pneumonia organizada por COVID-19 desenvolverão fibrose pulmonar com associada limitação de atividade. O teste de função pulmonar demonstra um padrão do tipo restritivo com diminuição do volume residual e capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono (DLCO). [406] Estes doentes devem ser encaminhados para um pneumologista com experiência em fibrose pulmonar. A terapia anti-fibrótica pode ter uma função nesses pacientes, [380-383] mas, no entanto, são necessários dados adicionais antes de ser possível recomendar mais geralmente essa terapia. Conforme anteriormente discutido, o bloqueador do receptor de serotonina ciproptadina pode reduzir o risco de fibrose pulmonar. [256]

Referências

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-κB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Exoneração de Responsabilidade

O protocolo I-RECOVER baseia-se apenas na experiência clínica e, portanto, destina-se exclusivamente a fins educacionais para profissionais de saúde, relativamente às abordagens de tratamento empírico potencialmente benéficas para a Síndrome COVID-19 de Longa Duração. Nunca ignore o aconselhamento médico devido a algo que leu em nosso website e lançamentos. Este documento não pretende ser um substituto para o aconselhamento médico profissional, diagnóstico ou tratamento relativamente a qualquer paciente. O tratamento de um paciente individual é determinado por muitos fatores e, portanto, deve confiar no julgamento de seu médico ou profissional de saúde qualificado. Procure sempre o aconselhamento do seu médico ou profissional de saúde relativamente a qualquer dúvida que possa ter sobre seu estado de saúde.



Verifique regularmente a existência de atualizações de nossos protocolos! Nossas recomendações de medicamentos e as dosagens podem ser atualizadas à medida que surjam novos estudos científicos.