PROPOSTA DE TRATAMENTO PRECOCE PARA COVID-19 (CRM-TO) – ANEXO I

OBJETIVO

O principal objetivo desta proposta é sugerir que o **tratamento da COVID-19** seja iniciado o mais ***precocemente*** possível para aqueles pacientes que forem contemplados pelas indicações referidas, ainda na fase infecciosa (fase 1), pois no momento em que se inicia a fase inflamatória da doença, a condição do paciente deteriora-se rapidamente e muitos irão necessitar de leitos em Hospitais de Referência e de Unidade de Terapia Intensiva, sobrecarregando o Sistema de Saúde Público e Suplementar, a exemplo do que já ocorre em diversas cidades do país. Convém ressaltar que os exames que estão sendo recomendados para o diagnóstico e prognóstico da doença não devem retardar o início do tratamento, pois é notório que a maioria das Unidades de Saúde que são focos desta proposta não tem disponibilidade de realização ou resultado imediatos.

Caso o Hospital ou Unidade de Saúde do Município não atenda somente pacientes com suspeita de Covid-19, deve ser providenciado acesso exclusivo para pacientes com síndrome gripal, com equipe de profissionais utilizando os equipamentos de proteção individual (EPIs) recomendados pelo Ministério da Saúde, bem como a disponibilidade de oxímetro digital para que a equipe médica estabeleça em qual fase da doença os pacientes se encontram (veja Fases da COVID- 19).

FASES DA COVID 19[1]

Fase I – Replicação Viral ou Infecciosa: do contágio até o 10º dia.

Deve-se ressaltar que 30% dos pacientes serão totalmente assintomáticos e 55 % terão sintomas leves a moderados:

- Sintomas frequentes que se iniciam em média no 5º dia após o contágio:

a) Síndrome gripal:

* Tosse seca;
* Febre;
* Cefaleia persistente;
* Desconforto na garganta, sensação de “bolo” ao engolir;
*Mialgia e dor torácica;
*Náuseas, vômitos e diarreia;
* Astenia;
*Anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do paladar).

b) Manifestações neurológicas:

Além da cefaleia persistente, anosmia e ageusia, outros sintomas menos frequentes foram relatados como tontura, sonolência, comprometimento da consciência, neuropatia periférica, epilepsia, entre outros.

c) Manifestações dermatológicas - podem surgir em qualquer fase da doença e aparentemente não tem relação com a gravidade da moléstia, tais como: pápulas planas ou em revelo, placas eritematosas, lesões semelhantes a urticária, entre outros.

d) Relatos de adenite mesentérica simulando abdome agudo.

Os sintomas da fase de replicação viral ou infecciosa são ausentes ou autolimitados em cerca de 85% dos casos e, quando sintomáticos, os mesmos desaparecem entre 7 e 10 dias, momento em que os pacientes se tornam assintomáticos, deixando de ser contagiosos no 14º dia. Se a febre desaparecer, mas os outros sintomas não melhorarem, pode ser um dos sinais de que o paciente está entrando na fase de inflamação, que ocorre em 15 % dos contaminados e requer atenção redobrada do médico para não perder a janela de oportunidade do tratamento precoce.

Fase II- Inflamatória

IIA - Nesta fase, que se inicia entre 7 e 10 dias, ainda pode estar ocorrendo replicação viral, mas já ocorre também *inflamação pulmonar* com o paciente ainda apresentando sintomas da fase 1(febre, mialgia, etc.). Também são notadas alterações clínicas como piora da tosse, sem hipóxia, no entanto a tomografia (de preferência) ou radiografia de tórax podem revelar comprometimento de até 30% dos pulmões (vidro fosco). Nesta fase o paciente *ainda não apresenta dispneia*.

IIB - Percebida normalmente após o 10º dia de sintomas, nesta fase o paciente já apresenta *comprometimento difuso dos pulmões com hipóxia*, que é notada pela diminuição da saturação de O2 e pelos exames de imagens (Tomografia se disponível ou Rx de tórax). Geralmente, o paciente já está afebril (encerrou a replicação viral), mas apresenta tosse seca frequente e *dispneia com rápida e catastrófica evolução para a fase 3*.

Fase III - Tempestade de citocinas.

As citocinas são substâncias naturalmente produzidas pelas células do sistema imunológico para regular a ação imunológica, em particular para favorecer a reação inflamatória, que é uma resposta natural da defesa de um organismo acometido por uma agressão.

Mas, no caso da "tempestade citocínica", observa-se uma aceleração deste processo, que desemboca em uma reação hiperinflamatória disseminada que pode ser letal. Dificuldades para respirar, sensação de ter os pulmões esmagados e lábios ou face que começam a ficar azulados são sinais de alerta que devem levar a uma abordagem urgente em leito de terapia intensiva. O paciente evolui com insuficiência respiratória, coagulação intravascular disseminada, tromboses vasculares e microvasculares e septicemia com mortalidade acima de 80%.

De um modo geral, os pacientes idosos e portadores de doenças crônicas como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus são considerados como grupo de risco para evoluir para as fases 2 e 3, mas deve-se estar atento para quaisquer pacientes que permaneçam sintomáticos por mais de 7 dias.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS [2]

CASOS SUSPEITOS

- **DEFINIÇÃO 1 ==> SÍNDROME GRIPAL (SG)**: indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de tosse OU dor de garganta OU coriza OU dificuldade respiratória.
  - EM CRIANÇAS: considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico.
  - EM IDOSOS: a febre pode estar ausente. Deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como sincope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência.

- **DEFINIÇÃO 2 ==> SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG)**: Síndrome Gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU Pressão persistente no tórax OU saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. 1
  - EM CRIANÇAS: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

CASOS CONFIRMADOS

- **POR CRITÉRIO LABORATORIAL - caso suspeito de SG ou SRAG com teste de:**
- ***1. Biologia molecular*** (RT-PCR em tempo real, detecção do vírus SARSCoV2): • Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado detectável para SARS-CoV2.

- ***2. Imunológico*** (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos): • Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG. Em amostra coletada após o sétimo dia de início dos sintomas.

- **POR CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO** - caso suspeito de SG ou SRAG com: Histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID- 19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

Sintomas menos comuns: anorexia, tosse com expectoração, odinofagia, tontura, confusão mental, cefaleia, dor torácica, hemoptise, diarreia, náuseas/vômitos, congestão conjuntival, anosmia ou hiposmia.

******Observação 1***: Anosmia (até 20-25% dos pacientes apresentam perda do olfato), ageusia (perda do paladar);

******Observação 2***: Sinais muito sugestivos de Covid-19: febre persistente (90% dos casos), associado à tosse seca e sintomas gastrointestinais. Pacientes com anosmia mais de 80% tem PCR positivo para SARS-Cov 2, portanto é um sintoma a ser valorizado.

******Observação 3:*** Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam mais de um sintoma, sendo que 15% dos pacientes apresentam febre, tosse e dispneia. Alguns pacientes podem apresentar náusea ou diarreia 1 a 2 dias antes do início da febre e dificuldades respiratórias.

INVESTIGAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES GRAVES, TESTES DIAGNÓSTICOS E OUTROS EXAMES[2]

EXAMES LABORATORIAIS GERAIS (critérios na tabela final):

- Oximetria de pulso;
- Gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbia ou acidose);
- TC de tórax;
- Teste rápido para a influenza;
- RT-PCR – SARS-CoV-2;
- Glicemia;
- Ureia;
- Bilirrubina total e frações;
- D-dímero;
- Hemograma completo;
- Coagulograma (TAP e TTPa);
- Marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína Creativa, dependendo da disponibilidade);
- Troponina sérica; e lactato desidrogenase sérica.

TESTES MOLECULARES DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO DE SARS-COV-2:

» RT-PCR em tempo real (RT-PCR).

» Teste rápido molecular SARS-CoV-2.

- Sequenciamento parcial ou total do genoma viral.
- Testes sorológicos.
- Cultura de sangue para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior;

EXAMES DE IMAGEM

- Raio X do tórax- pacientes com suspeita depneumonia
- Tomografia computadorizada (TC) do tórax - pacientes com acometimento do trato respiratório inferior

* São definidos como casos graves aqueles que apresentam febre alta, pneumonia ou dificuldade de respirar. Fonte: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875

TERAPIA SUGERIDA

- **na FASE 1 DA COVID-19 *(esquema posológico, tabela e discussão a seguir)*: Hidroxicloroquina ± Azitromicina**

HIDROXICLOROQUINA ± AZITROMICINA

Em 16 de Abril de 2020 foi publicado um estudo intitulado "*Virological and Clinical Cure In Covid-19 Patients Treated With Hydroxychloroquine: A Systematic Review And Meta-Analysis*", o qual sugere que o tratamento com hidroxicloroquina pode resultar em benefícios clínicos em termos de redução dos dias de febre e de tosse, além de menor número de casos evoluindo com piora radiológica pulmonar. No entanto, até o momento, não é possível afirmar se há benefícios na prevenção de casos graves ou morte. E, de forma geral, o tratamento mostrou-se seguro[3]. Ressalta-se que uma publicação recente[4] apresentou que o uso da cloroquina reduziu o tempo para recuperação clínica e promoveu a remissão da pneumonia em pacientes com COVID-19.

Em relação à associação de hidroxicloroquina com azitromicina, um pequeno estudo avaliou 36 (trinta e seis) pacientes com Covid-19 que usaram hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina, com o objetivo de avaliar a eliminação do vírus através de coleta de *swab* nasofaríngeo. Nos pacientes que utilizaram hidroxicloroquina e azitromicina houve eliminação do vírus em 100% dos casos no sexto dia; naqueles que usaram somente hidroxicloroquina em 57.1% não houve identificação do vírus e nos controles (não randomizados – sem utilizar as drogas) a eliminação completa do vírus foi dia de 12.5% no sexto dia ($p<0,001$)[5]. Em outro estudo[6] realizado em 80 pacientes com a forma leve da COVID-19, observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no dia 7 e 93% no dia 8. Por outro lado, Molina *et al*[7] demonstraram que 80% dos pacientes (n=10) ainda eram positivos para SARS-Cov 2 nos dias 5 e 6 após início do tratamento, não encontrando evidências de uma forte atividade antiviral ou benefício clínico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Deve-se ponderar que a população deste estudo também teve comorbidades significativas (câncer, HIV e obesidade) e os pacientes incluídos pertenciam à categoria grave COVID-19, diferentemente dos estudos em que o tratamento mostrou-se promissor em reduzir a carga viral.

Até o momento, portanto, não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19. Com base na Lei n. 13.979 de 06 de fevereiro de 2020, na Medida Provisória n. 926 e Decreto n. 10.282, ambos datados, a posteriori, 20 de março de 2020, que alteram a Lei já publicada, o Ministério da Saúde do Brasil disponibilizará para uso, *em casos confirmados e à critério médico*, o medicamento cloroquina/hidroxicloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. Em seu texto, enfatiza que a presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas.

Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Cancerologia no dia 13.04.2020 manifestou-se a favor da proposta para tratamento precoce com hidroxicloroquina e azitromicina da COVID-19, *em regime ambulatorial*, e enviou ao Ministro da Saúde do Brasil um ofício explicando a tomada desta decisão. Diante destes dados iniciais que geram uma hipótese de que a hidroxicloroquina e azitromicina podem alterar o curso da doença, com provável diminuição da morbidade (e talvez da mortalidade também) e na ausência de efeitos secundários importantes no uso em curto prazo, não existe nenhuma justificativa para não se oferecer esse tratamento "*off label*" no cenário da pandemia,

haja vista que são duas drogas utilizadas há décadas em vários cenários clínicos, com efeitos colaterais conhecidos e de pequena incidência, mesmo no uso crônico, e com mortalidade muitíssimo inferior à da Covid-19 que é uma doença de alta letalidade e morbidade. Entretanto, a decisão de tomar ou não a medicação é do paciente e o médico só deve prescrever após o paciente assinar termo consentimento livre e esclarecido específico.

Neste sentido, o Conselho Federal de Medicina, no PARECER CFM nº 4/2020, publicado em 23 de Abril de 2020 condicionou uso de cloroquina e hidroxicloroquina a critério médico e diante do consentimento do paciente. "Na visão do CFM, a primeira possibilidade em que pode ser considerado o uso cloroquina e da hidroxicloroquina é no caso de paciente com sintomas leves, em início de quadro clínico, em que tenham sido descartadas outras viroses (como influenza, H1N1, dengue) e exista diagnóstico confirmado de COVID 19. A segunda hipótese é em paciente com sintomas importantes, mas ainda sem necessidade de cuidados intensivos, com ou sem recomendação de internação"[8]. É aconselhável ler o Parecer do CFM na íntegra, disponível eletronicamente em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4.

Por fim, deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, sendo recomendadas realizar ECG no perfil de pacientes abaixo citado:

Pacientes acima de 60 anos.
Pacientes com relato de cardiopatia e uso de medicações que pode prolongar o intervalo QT (consulte crediblemeds.org).
Pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 bpm.

Esse perfil de paciente deve, se possível, realizar ECG e, caso sejam encontradas alterações que possam predispor a arritmias, solicitar avaliação de médico cardiologista de forma presencial ou por telemedicina. Após avaliação adequada, considerar terapia com paciente hospitalizado ou, em caso de tratamento domiciliar, recomendar retorno em 48-72h para reavaliação clínica e eletrocardiográfica dos pacientes de maior risco de prolongamento do QT. Na impossibilidade de acesso ao cardiologista ou telemedicina, calcular o intervalo QT corrigido pela frequência, se:

- Intervalo QTc < 450ms pode-se indicar hidroxicloroquina e azitromicina.
- Intervalo QTc entre 450-500ms fazer somente hidroxicloroquina.
- Intervalo QT > 500ms encaminhar para internação e não prescrever hidroxicloroquina e azitromicina.

Critério para prescrição:

1. História clínica e exames subsidiários compatíveis com infecção por COVID - 19 (na ausência de exames confirmatórios, considerar critério diagnóstico clínico-epidemiológico);

Condições para prescrição (idealmente)

1. Ausência de alterações agudas no nível de consciência
2. ECG com documentação de intervalo QT (iQT) < 450-500 ms nos casos citados no quadro acima
3. Ausência de hepatopatia e alteração de transaminases (Até 3x o valor superior de normalidade).

HIDROXICLOROQUINA[2,4-7,9]	AZITROMICINA[2,4-7,9]
• • **1º dia**: 400mg via oral de 12/12h. • **2º ao 5º dia:** 400mg via oral ao dia. • O tempo de uso pode variar segundo avaliação médica, podendo durar de 5 até 10 dias conforme o caso. • **Contra-indicações**: Atenção aos pacientes com cardiopatia, retinopatias, maculopatias, insuficiência hepática, epilepsia ou hipersensibilidade à droga.	• 500 mg via oral, dose única diária por 5 dias • (o esquema pode ser somente de 3 dias nos casos leves) • **Contra-indicações**: História de reações alérgicas ou hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina ou a qualquer um dos antibióticos macrolídeos, ou ainda a qualquer componente da fórmula

- Obs.: Opção à Hidroxicloroquina ➔ ***difosfato de cloroquina*** 150mg - 3 comprimidos 12/12h no primeiro dia (900 mg de dose de ataque), seguidos de 3 comprimidos de 150 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (450 mg/dia).
  - Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de 7,5 mg/Kg peso.
  - Contra-indicações: para portador de psoríase ou outra doença esfoliativa, para portador de porfiria, para portador de epilepsia, para portador de miastenia gravis, para pacientes com problemas graves no fígado (insuficiência hepática avançada) e para portador de deficiência de glicose-6- fosfatodesidrogenase.

na FASE 2 DA COVID-19 *(esquema posológico, tabela e discussão a seguir)*:

Para os pacientes que forem internados, sugere-se realizar o tratamento da Fase 1, considerando acrescentar Heparina *com ou sem* Corticóide (vide critérios a seguir).

HEPARINA

Há ainda uma escassez de dados com evidência científica nível A sobre TEV no Covid-19, no entanto, Tang et al. encontraram benefício na redução da mortalidade com o uso profilático de heparina não fracionada e de baixo peso molecular quando o D-dímero era 6 vezes superior do limite normal (32,8% vs 52,4%, P = 0,017) e a pontuação SIC ≥4 (40,0% vs 64,2%, P = 0,029).[10] Fei Zhou et al. relatam que o D-dímero elevado pode ajudar os médicos a identificarem pacientes com mau prognóstico num estágio inicial.[11] A angioTC e a ultrassonografia são muito importantes para pacientes COVID-19 com nível aumentado de dímero D para diagnosticar corretamente TEP e TVP, pois no nosso estudo pacientes com COVID-19 em estágio grave com nível elevado de dímero-D apresentaram alta taxa de ocorrência de TEP.[12] Um estudo realizado pela equipe da USP- SP evidenciou que os achados patológicos apóiam o conceito atual de status hipercoagulativo nos pacientes críticos com COVID-19, mostrando que a frequência de microtrombose pulmonar é alta.[13] A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) melhora a disfunção da coagulação dos pacientes com COVID-19 e exerce efeitos anti-inflamatórios, reduzindo a IL-6 e aumentando a porcentagem de linfócitos. Sendo assim, parece que a HBPM pode ser usada como um potencial medicamento terapêutico para o tratamento de COVID-19.[14]

Segundo a Sociedade Italiana de Trombose e Hemostasia o uso de HBPM ou Heparina Não-fracionada (HNF) nas doses indicadas para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) é altamente recomendado em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo mantido em casa por 7-14 dias após a alta hospitalar; pacientes com contraindicação anticoagulante devem ser tratados com compressão de membros. Já a tromboprofilaxia na fase pré-hospitalar está indicada no caso de fatores de risco de TEV pré-existentes ou persistentes (ou seja, mobilidade reduzida, índice de massa corporal (IMC)> 30, TEV anterior, câncer ativo etc.).[15]

A Sociedade Internacional de Hematologia e Trombose emitiu recomendação de tromboprofilaxia só para pacientes internados e de alto risco para TEV no Covid-19, bem como **considerar a possibilidade de mudar para HBPM naqueles pacientes que tomam anticoagulantes (NOACs) ou antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina) para prevenção de fibrilação atrial ou TEV prévio**.[16]

O NHS do Reino Unido recomenda tromboprofilaxia para todo paciente e já estabelece o escalonamento da dose de heparina, partindo da dose profilática, passando pela intermediária e alcançando já a dose terapêutica, baseado no valor do D-dímero (>3000).[17]

CORTICÓIDE

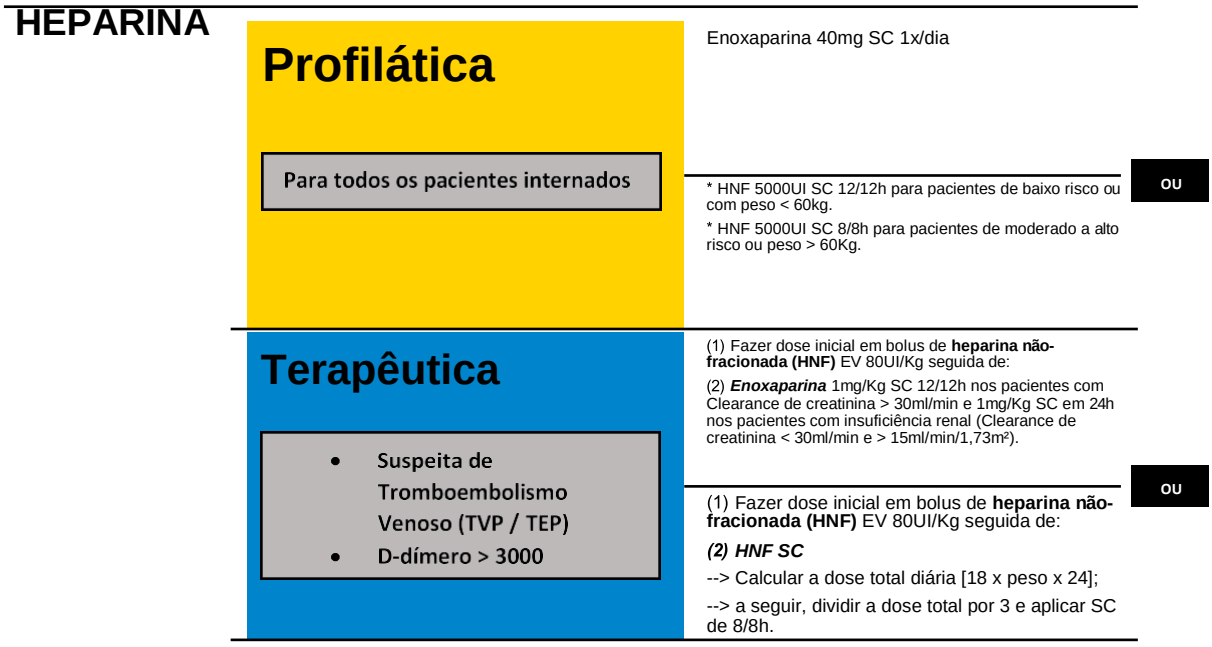
Na covid 19 um subgrupo de pacientes pode evoluir com uma tempestade de citocinas, que assemelha-se a linfohistiocitose hemofagocítica (LHH), sendo esta caracterizada por uma hipercitocinemia fulminante que pode ser desencadeada, dentre outras causas, por infecção viral. As características principais desta síndrome são a febre, citopenias, hiperferritinemia, e envolvimento pulmonar, incluindo Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Na COVID-19 um perfil de citocinas semelhante a LHH está presente, caracterizada por aumento de interleucinas (IL) 2, IL6, IL7, proteína macrofágica 1 alfa, fator estimulador de colonia granulocitica, interferon-γ, fator de necrose tumoral, dentre outros.[1,18]

Nas epidemias anteriores de síndrome respiratória aguda grave e síndrome respiratória do Oriente Médio, os corticosteróides não foram rotineiramente recomendados por poder exacerbar a lesão pulmonar.[18]

No entanto, na hiperinflamação, é provável que a imunossupressão seja benéfica. Os pacientes com COVID-19 devem ser rastreados para hiperinflamação, por meio de exames laboratoriais (ferritina, hemograma, pcr, vhs, dhl, tgo, tgp) para identificar o subgrupo de pacientes para quem a imunossupressão poderia melhorar a mortalidade. As opções terapêuticas incluem esteróides, imunoglobulina intravenosa, bloqueio seletivo de citocinas (por exemplo, anakinra ou tocilizumab) e inibição de JAK.[18]

Devido a limitações metodológicas dos estudos já publicados, o uso de corticosteróides é controverso. Sugere-se o uso criterioso, em pacientes com COVID-19 na fase inflamatória, em doses baixas a moderadas e curto intervalo de tempo.[19-21]

Por fim, cabe enfatizar que, provavelmente, o tratamento precoce da população alvo parece amenizar os efeitos da progressão da COVID-19, no entanto, são necessários estudos clínicos controlados para confirmar esse desfecho.



* **Heparina em dose terapêutica:** usar somente se contagem plaquetária ≥ 50.000/mm3, sem sinal de sangramento;
* **Monitorizar nível de anticoagulação da HNF com:** coletar TTPA / meta: 50-70s [1,5-2,5x]

CORTICÓIDE	Indicações
• **Metilprednisolona:** 80mg EV por 3-5dias	• uso criterioso (idealmente seguir o protocolo de cada instituição) na fase inflamatória, em doses baixas a moderadas e curto intervalo de tempo; • pode r ão se r c onsid e r ados no tratamento de pacientes internados, com SRAG, ou que apresentem um estado de "hiperinflamação" e/ou suspeitos de síndrome de ativação macrofágica [em especial os casos com febre persistente, grave acometimento pulmonar (> 50% em área na TC), bicitopenia, hipertrigliceridemia, ferritina > 2000 ng/mL]

	FASE I	FASE II A	FASE II B	FASE III
	Replicação Viral ou Infecciosa	Inflamatória pulmonar sem hipóxia	Inflamatória pulmonar com hipóxia	Hiperinflamação Sistêmica (Tempestade de Citocinas)
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	**Caso leve (HÁ < 5 DIAS)** Febre Tosse seca Cefaleia persistente Desconforto na garganta (¨bolo ao engolir¨) Mialgia Astenia Náuseas, vômitos, diarreia Anosmia (até 20-25% dos pacientes apresentam perda do olfato), ageusia (perda do paladar)	**Caso moderado** Sintomas < 7 dias; Febre < 4 dias; Com dispneia Pulmões com discretos infiltrados; Saturação de Oxigênio > 93% (se jovem, > 95%); FR < 22 irpm comorbidades (vide legenda abaixo)	**Caso Grave** Sintomas > 7 dias; Febre > 4 dias; Com dispneia Infiltrados pulmonares moderados a importantes; Saturação de Oxigênio < 93% (se jovem, < 95%); FR > 25 irpm	**Paciente crítico** Rebaixamento do sensório Insuficiência respiratória Instabilidade hemodinâmica Insuficiência renal aguda Coagulação intravascular disseminada Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
EXAMES LABORATORIAIS	- Hemograma - Creatinina / Ureia - Sódio, Potássio, Cálcio e Magnésio; - AST / ALT - PCR	***diariamente*** - o Hemograma completo - Gasometria arterial sem suplementação de O2; - LDH / AST / ALT - Creatinina / Ureia - Na/K/Ca/Mg ***a cada 48h*** - Ferritina - Proteína C reativa - Dímeros D - Triglicérides	***diariamente*** - o Hemograma completo - Gasometria arterial sem suplementação de O2; - LDH / AST / ALT - Creatinina / Ureia - Na/K/Ca/Mg ***a cada 48h*** - Ferritina - Proteína C reativa - Dímeros D - Triglicérides	**Seguir o Protocolo interno de cada Instituição**
TRATAMENTO SUGERIDO	**Hidroxicloroquina 400mg** – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 7 dias. **Azitromicina 500mg** – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias.	**Hidroxicloroquina 400mg** – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 7 dias. **Azitromicina 500mg** – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias. ***Se comorbidades ou deterioração clínica, internar e adicionar:*** **Heparina não-fracionada** 5000UI SC 12/12h ou 8/8h. **ou Enoxaparina 40mg** SC 1x **±** **Metilprednisolona 80mg/dia por 3-5dias** (indicações na página anterior)	**Hidroxicloroquina 400mg** – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 7 dias. **Azitromicina 500mg** – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias. ***Se comorbidades ou deterioração clínica, internar e adicionar:*** **Heparina não-fracionada** 5000UI SC 12/12h ou 8/8h. **ou Enoxaparina 40mg** SC 1x **±** **Metilprednisolona 80mg/dia por 3-5dias** (indicações na página anterior)	
CONSIDERAR	Tratamento domiciliar (programar retorno em 48-72h ou contactar paciente para definir evolução)	Encaminhar para internação em Hospital de Referência e seguir protocolo da instituição	Encaminhar para internação em Hospital de Referência e seguir protocolo da instituição	Encaminhar para UTI (critérios de gravidade)

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

2. Se o paciente apresentar D-dímero > 3000 ou TEV (tromboembolismo venoso) confirmado iniciar dose de tratamento da heparina, usando dose inicial em bolus de heparina EV 80UI/Kg, seguida de Enoxaparina 1mg/Kg SC de 12/12h ou heparina não fracionada na dose 18UI / Kg / h (Dose final divida 8/8h SC) para pacientes com função renal normal e com plaquetas > 50.000 (Dose máxima de HNF 40.000UI), fazendo o seguimento da última com TTPa (sendo o valor alvo 50 a 70s).

3. Não sugerimos o uso profilático de heparina na fase 1 (Seguindo as orientações da Sociedade Internacional de Hematologia e Trombose descritas no corpo do texto, sessão Heparina)

4. Considerar a possibilidade de mudar para HBPM naqueles pacientes que tomam anticoagulantes (NOACs) ou antagonista da vitamina K (por exemplo, varfarina) para prevenção de fibrilação atrial ou TEV prévio;

5. Suspender heparina em caso de sangramento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. A PROPOSTA DE TRATAMENTO PRECOCE PARA A COVID-19, PARA PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS, não sendo considerada um protocolo, uma vez que a qualidade das evidências científicas que sustentam este documento não contemplam todos os critérios necessários de eficácia, segurança, efetividade e custo- efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde. Portanto, as orientações deste guia são apenas sugestivas. Não se constitui, desse modo, uma regra rígida para o tratamento precoce de pacientes com COVID-19.
2. Como traz o Código de Ética Médica, em seus princípios fundamentais, "O médico exercerá sua profissão com autonomia, não sendo obrigado a prestar serviços que contrariem os ditames de sua consciência ou a quem não deseje, excetuadas as situações de ausência de outro médico, em caso de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde do paciente". Acrescenta que "O médico não pode, em nenhuma circunstância ou sob nenhum pretexto, renunciar à sua liberdade profissional, nem permitir quaisquer restrições ou imposições que possam prejudicar a eficiência e a correção de seu trabalho.". Diante disto, resta claro que o mesmo poderá seguir ou não as recomendações pretendidas neste documento.
3. Diante da ***excepcionalidade da situação e durante o período declarado da pandemia***, não cometerá infração ética o médico que utilizar a cloroquina ou hidroxicloroquina, nos termos expostos no Parecer CFM nº 4/2020, em pacientes portadores da COVID-19 [Conselho Federal de Medicina, no Parecer CFM nº 4/2020, publicado em 23 de Abril de 2020]. Disponível eletronicamente em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4.
4. A utilização do corticoide ainda é controversa e os estudos publicados até o momento utilizaram a metilprednisolona. Por este motivo, contemplando no referido "Protocolo de manejo dos casos graves suspeitos e confirmados para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (COVID-19)", do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Versão 5, publicado em 27 de Abril de 2020 (para maiores informações, consultar este documento, que consta nas referências).

Dr. Jorge Pereira Guardiola
Presidente do CRM-TO

Dr. Frederico Henrique de Melo
1º Secretário do CRM-TO

Referencias Bibliográficas:

1. Siddiqu HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States. A ClinicalTherapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020; doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 (Versão 3). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 17 de Abril de 2020.
3. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al.Virological and clinical cure in COVID-19 patients treatedwith hydroxychloroquine: A systematic review andmeta-analysis. J Med Virol. 2020;1–10.https://doi.org/10.1002/jmv.2589810|SARMA ET AL.
4. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020 Jan;2020.03.22.20040758
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.Int J Antimicrob Agents. 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
6. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: na observational study. Mediterr-Infect. 2020. https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf.
7. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin inPatients with Severe COVID-19 Infection. Médecine Mal Infect. March 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006
8. CFM.Conselho Federal de Medicina. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. PROCESSO-CONSULTA CFM nº8/2020–PARECER CFM nº 4/2020. Disponível eletronicamente: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4
9. Bucar, Marina et al. in Protocolo para Atendimento da COVID em Pronto Atendimento no Piauí, quarta atualização,30/04/2020.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D and Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
12. Chen J, Wang, X., Zhang, S., Liu, B., Wu, X., Wang, Y., Wang, X., Yang, M., Sun, J.,21 Xie, Y. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Lancet*. 2020.
13. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020.
14. Chen S, Cong W, Hanxiang W, Chao Y, Fei C, Fang Z, et al. The potential of low molecular weight heparina to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. MedRxiv. April 1, 2020.
15. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis

(SISET). Blood Transfus. 2020.

16. ISTH Academy. & Claire McClintock B. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 03/25/20; 290533
17. NHS – Covid Treatment Group. Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19 infection. V 0.1 08.04.2020
18. Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet, v:385(10229), p1033-1034,2020.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.
20. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao Bin. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. The Lancet. Vol 395 February 29, 2020.
21. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelim L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. J Bras Pneumol. 2018;44(5):405-425
22. Conselho Regional de Medicina do Estado do Maranhão, Ilis Ferreira Marinho (CRM-MA 3020 / RQE 1663/1427) – Clínica Médica / Infectologia, e colaboradores, Proposta de Tratamento Precoce para COVID-19.
23. Plano de Combate e Suporte Avançado de Vida na COVID-19 no Hospital Geral de Palmas, Dr. Wallace André Pedro da Silva, e colaboradores.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA UTILIZAÇÃO DA HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19

Eu,_____,

RG n°:_____, CPF:_____, declaro que fui devidamente informado pelo(a) médico(a)_____,

que a hidroxicloroquina não tem evidências científicas robustas que comprovem sua eficácia no tratamento da COVID-19. Expresso minha concordância e espontânea vontade de submeter-se ao referido tratamento, estando ciente dos riscos, efeitos indesejáveis e possíveis complicações relacionadas à medicação. Fui claramente informado a respeito das contraindicações e efeitos adversos:

Contra-indicações: Hipersensibilidade à droga, insuficiência hepática, retinopatia, maculopatia, miastenia gravis, psoríase e porfiria.

Efeitos adversos: Hipoglicemia, opacificação da córnea, retinopatia, ceratopatia, visão borrada, agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia, trombocitopenia, alterações emocionais, psicose, neuromiopatia, ototoxicidade, convulsão, miocardiopatia, arritmias cardíacas, diarréia, anorexia, náuseas, vômitos, epigastralgia, cólicas, cefaléia, prurido, alopécia, descoloração do cabelo e da pele, hiperpigmentação, coloração azulada das unhas, tontura, nervosismo, erupção cutânea, disfunção hepática.

Estou ciente que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Reconheço que, nesse momento, estamos vivenciando uma situação de emergência de saúde pública mundial causada pela pandemia por COVID-19 e que recebi as informações acima baseadas em normas das autoridades de saúde.

LIDO, COMPREENDIDO, CIENTE E DE ACORDO COM TODO O CONTEÚDO DESTE TERMO, AUTORIZO EXPRESSAMENTE A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO ACIMA.

Local:_____Data:___/___/___Hora:_____

_____

Assinatura do Paciente ou Responsável Legal

TERMO DE RESPONSABILIDADE MÉDICA

Declaro para os devidos fins e efeitos que expliquei ao paciente (ou seu responsável/representante legal) de forma clara e objetiva **o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento** a ser realizado, assim como os seus benefícios e alternativas, esclarecendo suas dúvidas e deixando-o livre para decidir sobre a sua realização. De acordo com o meu entendimento, o paciente (ou seu representante legal) está em perfeitas condições de compreender todo o conteúdo deste Termo e de autorizar a realização do procedimento indicado.

Local:_____Data:___/___/___Hora:_____

_____

Assinatura e Carimbo do Médico com CRM