



CRM-MA
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO MARANHÃO

OFICIO

RECOMENDAÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO MARANHÃO EM IMPERATRIZ

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PARA COVID-19

Objetivo

O principal objetivo deste protocolo é sugerir que o tratamento da COVID-19 seja iniciado o mais precocemente possível, ainda na fase infecciosa, pois no momento que se inicia a fase inflamatória da doença a condição do paciente se deteriora 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 deste protocolo não tem disponibilidade de realização imediata, o que poderia retardar o início do tratamento.

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).

TERAPIA RECOMENDADA:

Medicações recomendadas na Fase I da COVID-19 (*esquema posológico, tabela e discussão na próxima página*):

◆ **Hidroxicloroquina:**

- 1º dia: 400mg via oral de 12/12h.
 - 2º ao 7º 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).

◆ **Azitromicina:**

- 1º dia: 500 mg via oral, dose única diária por 5 dias (o esquema pode ser somente de 3 dias nos casos leves) ².

- ◆ **Zinco:** 66 miligramas de sulfato de zinco por dia após a refeição (almoço ou Jantar) durante 14 dias³.

População alvo: todas as pessoas idosas ou portadoras de doenças crônicas que apresentem sintomas gripais, ressaltando que os melhores resultados ocorrem com tratamento o mais precoce possível, bem como qualquer paciente, em qualquer faixa etária, que esteja sintomático.

Parecer do CFM nº 04/2020 autorizou a prescrição OFF LABEL da hidroxicloroquina no contexto desta epidemia de Covid-19, após consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes devem assinar termo de consentimento informado (em anexo).

01 DE MAIO DE 2020 – 1ª atualização



| | FASE 1 | FASE 2 A | FASE 2 B | FASE 3 |
|--|---|--|---|---|
| | Replicação Viral | Início de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Hipercoagulabilidade | Etapa trombofílica e autoimune | Etapa de SARS, Coagulação intravascular disseminada (CIVD), Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) |
| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | <p>SINTOMAS COMPATÍVEIS (HÁ < 5 DIAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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) | <p>Paciente moderado</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sintomas < 7 dias; ✓ Febre < 4 dias; ✓ Pulmões com discretos infiltrados; ✓ Saturação de Oxigênio > 92% (se jovem, > 95%); ✓ FR < 22 irpm ✓ comorbidades | <p>Paciente Grave</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sintomas > 7 dias; ✓ Febre > 4 dias; ✓ Infiltrados pulmonares moderados a importantes; Saturação de Oxigênio < 93% (se jovem, < 95%); ✓ FR > 25 irpm | <p>Paciente crítico</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rebaixamento do sensório ✓ Insuficiência respiratória ✓ Instabilidade hemodinâmica ✓ Insuficiência renal aguda ✓ Coagulação intravascular disseminada ✓ Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos |
| SOLICITAR ESTES EXAMES para portadores de fatores de risco: idade >60anos, HAS, DM, obesidade, cardiopatia, pneumopatia, hepatopatia, neoplasia, imunossupressão | <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Creatinina / Ureia - Sódio, Potássio, Cálcio e Magnésio; - AST / ALT - PCR | <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Creatinina / Ureia - Sódio, Potássio, Cálcio e Magnésio; - AST / ALT - PCR / D-dímero / DHL / CPK | <p>Idem fase IIA</p> <p>Evidências de alerta</p> <ul style="list-style-type: none"> - D-dímero > 2500 - Ferritina > 300 - DHL > 245 - Plaquetas < 120.000 | <p>Idem fase IIB</p> <p>Evidências de alerta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ferritina e DHL muito elevadas - Insuficiência Renal Aguda - CIVD - SDMO |
| TRATAMENTO RECOMENDADO | <p>Hidroxicloroquina 400mg – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 5 dias.¹</p> <p>Azitromicina 500mg – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias.</p> <p>Zinco - 66 miligramas de sulfato de zinco por dia após a refeição (almoço ou Jantar) durante 14 dias</p> | <p>Hidroxicloroquina 400mg – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 5 dias.¹</p> <p>Azitromicina 500mg – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias.</p> <p>Zinco - 66 miligramas de sulfato de zinco por dia após a refeição (almoço ou Jantar) durante 14 dias</p> <p><i>Se comorbidades, internar e adicionar:</i></p> <p>Heparina não-fracionada 5000UI SC 12/12h (por 7dias) se peso < 70kg; ou 8/8h se peso > 70kg. [7-14dias]</p> <p>Dexametasona 4mg/ml – 04ml + 16ml AD, EV 24/24h, por 3-5 dias.</p> | <p>Hidroxicloroquina 400mg – tomar um comp 12/12h (1º dia). A seguir, tomar um comprimido ao dia, até completar 5 dias.¹</p> <p>Azitromicina 500mg – tomar um comprimido ao dia, por 5 dias.</p> <p>Zinco - 66 miligramas de sulfato de zinco por dia após a refeição (almoço ou Jantar) durante 14 dias</p> <p>Heparina não-fracionada 5000UI SC 12/12h (por 7dias) se peso < 70kg; ou 8/8h se peso > 70kg. [7-14dias]</p> <p>Dexametasona 4mg/ml – 04ml + 16ml AD, EV 24/24h, por 3-5 dias.</p> | <p>Suporte de UTI</p> |
| CONSIDERAR | Tratamento domiciliar | Considerar Internação (Hospital Municipal ou Hospital de Referência) | Encaminhar para Hospital de Referência | Encaminhar para Hospital de Referência |

1. O tempo de uso pode variar segundo avaliação médica, podendo durar de até 10 dias conforme o caso;
 2. DPOC, doença cerebrovascular, diabetes, câncer, hepatopatia crônica, imunodepressão;



Observações:

- 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. 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.

Os pacientes que preencherem critérios das Fases 2 ou 3 (veja discussão abaixo) deverão ser regulados imediatamente para internação em Unidades de Referência.

Racional que fundamenta a recomendação acima.

Fases da Covid-19:

Fase 1 –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) ².

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 revelô, placas eritematosas, lesões semelhantes a urticária, entre outros.

d) há relatos de adenite mesentérica simulando abdome agudo.

01 DE MAIO DE 2020 – 1ª atualização



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 precoce².

Fase 2- Inflamatória

2A- 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.

2B- 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 3².

Fase 3- 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 (4). O paciente evolui com insuficiência respiratória, coagulação intravascular disseminada, trombozes vasculares e microvasculares e septicemia com mortalidade acima de 80 %².

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.

Atualmente existem diversos protocolos com diferentes medicamentos que estão sendo recomendados em diversas regiões do Brasil como abordagem inicial da COVID-19, refletindo uma falta de uniformização na terapêutica, que de certo modo é esperada frente aos desafios urgentes que a pandemia proporciona. Drogas como ivermectina, nitazoxanida, antivirais, zinco, hidroxicloroquina, azitromicina, entre outras, são recomendadas e muitos ensaios clínicos estão em andamento, mas provavelmente não teremos nenhum resultado, nem parciais, antes do segundo semestre de 2020⁽⁵⁾. Por isso, este protocolo baseia-se em conhecimento acumulado pelos médicos que estão há cerca de dois meses atendendo pacientes com Covid-19 em outros países, bem como em relatos de colegas do Brasil, ou seja, recomendações com nível de evidência C, pois infelizmente



é o que dispomos atualmente. São sugeridas aqui o uso da hidroxicloroquina, azitromicina e zinco, por tratarem-se de drogas de baixo custo e relativa facilidade de disponibilidade. O racional para seus empregos está descrito a seguir.

HIDROXICLOROQUINA ASSOCIADA À AZITROMICINA

Análogos da cloroquina inibem a acidificação dos endossomos e exibem *in vitro* uma atividade antiviral inespecífica em alta concentração micromolar contra uma ampla gama de vírus emergentes (HIV, dengue, hepatite C, chikungunya, influenza, Ebola, SARS e MERS) e, mais recentemente, COVID-19 (1-2). Embora não existam medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) ou pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para prevenir ou tratar o COVID-19, o fármaco hidroxicloroquina, associado à azitromicina, demonstrou inibir o crescimento de SARS-CoV-2 *in vitro*3.

Um estudo randomizando que incluiu 62 pacientes avaliou hidroxicloroquina 400mg/dia por 5 dias ou placebo, sem reportar mortalidade. Os autores avaliaram os achados radiológicos na admissão e 5 dias depois, todos os pacientes eram de enfermaria. Além da hidroxicloroquina, no braço intervenção, todos os pacientes receberam oxigênio, agentes antivirais, antibiótico e imunoglobulina com ou sem corticoide. A remissão da tosse e da febre foi mais rápida no grupo hidroxicloroquina. A melhora radiológica da pneumonia no grupo intervenção foi de 80.6% e no controle 54.5%. Os quatro pacientes que evoluíram com piora foram do grupo controle. Apenas dois efeitos adversos foram relatados, um caso de cefaleia e um rash cutâneo(3).

O grupo de colaboração multicêntrica do Departamento de Ciência e Tecnologia da província de Guangdong e da Comissão de Saúde da província de Guangdong1 descreve que tratar com cloroquina os pacientes diagnosticados com pneumonia por coronavírus melhora a taxa de sucesso do tratamento, diminui o tempo médio de internação e diminui a probabilidade de sequelas (principalmente respiratórias) nos pacientes. A fim de orientar e regular o uso de cloroquina em pacientes com pneumonia pelo SARS Cov 2, o grupo chinês desenvolveu um documento de consenso, após extensa discussão, onde recomenda comprimidos de fosfato de cloroquina para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia pelo novo coronavírus e sem contraindicações à cloroquina1.

ZINCO

Estudos em cultura de células, altas concentrações de Zn2+ e a adição de compostos que estimulam o transporte celular de Zn2+, mostraram a inibição da replicação de vários vírus de RNA, incluindo vírus influenza, vírus sincicial respiratório e vários picornavírus, sugerindo que os níveis intracelulares de Zn2+ afetam uma etapa comum no ciclo replicativo desses vírus. Para alguns vírus, esse efeito foi atribuído à interferência no processamento da poliproteína viral. Também foi demonstrado que a combinação de Zn2+ e PT (pyrithione) em baixas concentrações (2 mM Zn2+ + e 2 mM PT) inibe a replicação do SARS-coronavírus (SARS-CoV) e do vírus da arterite equina (EAV) em cultura de células. Em 2010 pesquisadores da Universidade da Carolina do Norte, EUA, mostraram que o Zn2+ inibe eficientemente a atividade de síntese de RNA dos RTCs de ambos os vírus. Estudos enzimáticos usando RdRps recombinantes (SARS-CoV nsp12 e EAV nsp9) purificados de E. coli revelaram subsequentemente que o Zn2+ inibia diretamente a atividade *in vitro* de ambas as polimerases de nidovírus. 5 Interferons lambda (IFNL), IFN-λ são citocinas pró-inflamatórias importantes na infecção viral aguda e crônica. Em 2017 pesquisadores da Universidade de Sydney-Austrália evidenciaram que o zinco interfere com a ligação do IFN-3 ao receptor 1 do IFNL (IFNLR1) resultando em diminuição da atividade antiviral A hidroxicloroquina associada

01 DE MAIO DE 2020 – 1ª atualização



ao zinco pode ter efeitos antivirais contra a SARS-COV2, o que potencialmente pode prevenir a COVID-19³.

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.

Referencias Bibliográficas:

1. Zhonghua Jie He He, Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020; 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
2. Bucar, Marina et al. in Protocolo para Atendimento da COVID em Pronto Atendimento no Piauí, segunda atualização,16/04/2020.
3. Maria Elisabete Amaral de Moraes MD, PhD Profa. Titular de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica do NPDM et al in PROPOSTA DE ESQUEMA PROFILÁTICO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE ASSINTOMÁTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DE CASOS SUSPEITOS, OU CONFIRMADOS, DA COVID-19,2020.
4. https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/2020/04/05/interna_internacional,1135872/as-tempestades-de-citocina-presentes-em-casos-graves-da-covid-19.sht.
5. Clinical trials. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>.

[Consultores]

José Neto Pereira da Silva Araújo (CRM-MA 3266 – RQE 511) – Urologista

Jocefabia Reika A. Lopes (CRM-MA 5312 – RQE 647) – Cirurgiã Vasculiar

Saymo Carneiro Marinho (CRM-MA 6086 – RQE 2452/2453) – Clínica Médica / Cardiologista

[Supervisoras]

Andréia Nappo Dalla Libera (CRM-MA 7771 / RQE 2001) – Infectologista

Ilis Ferreira Marinho (CRM-MA 3020 / RQE 1663/1427) – Clínica Médica / Infectologia



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

Eu, _____, RG nº _____, CPF _____, declaro que fui devidamente informado pelo (a) médico (a) _____, que a cloroquina e 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, estado ciente dos riscos, efeitos indesejáveis e possíveis complicações relacionadas à medicação.

Fui claramente informado a respeito das contraindicações e efeitos adversos:

Contraindicações: hipersensibilidade à droga, insuficiência hepática, retinopatia, maculopatia, miastenia gravis, psoríase, 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, diarreia, anorexia, náusea, vômitos, epigastria, cólicas, cefaleia, prurido, alopecia, descoloração do cabelo e da pele, hiperpigmentação, coloração azulada das unhas, tontura, nervosismo, erupção cutânea, disfunção hepática.

Estou ciente que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) 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 DESTES TERMOS, 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 responsável/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

01 DE MAIO DE 2020 – 1ª atualização



CRM-MA
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO MARANHÃO

Nailton Jorge Ferreira Lyra

CONSELHEIRO REGIONAL DO CRM/CFM