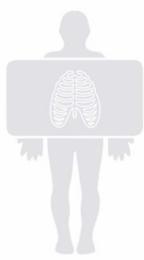


**TRATAMENTO**



**PRECOCE DA**



**COVID-19**



Sabas Carlos Vieira  
Danilo Rafael da Silva Fontinele





# **TRATAMENTO PRECOCE DA COVID 19**

**SABAS CARLOS VIEIRA**

**DANILO RAFAEL DA SILVA FONTINELE**



## UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

**Reitor:** José Arimatéia Dantas Lopes

**Vice-Reitora:** Nadir do Nascimento Nogueira

**Superintendente de Comunicação Social:** Jacqueline Lima Dourado

### Editor

Ricardo Alaggio Ribeiro

### EDUFPI - Conselho Editorial

Ricardo Alaggio Ribeiro (presidente)

Acácio Salvador Veras e Silva

Antonio Fonseca dos Santos Neto

Wilson Seraine da Silva Filho

Gustavo Fortes Said

Nelson Nery Costa

Viriato Campelo



### Equipe Técnica

Capa: Danilo Rafael da Silva Fontinele

Diagramação e Arte Final: Daguia Castro

V657t Vieira, Sabas Carlos.  
Tratamento precoce da COVID 19 / Sabas Carlos  
Vieira, Danilo Rafael da Silva Fontinele ; colaboradores,  
Marina Bucar Bajurd ... [et al.]. – Teresina : EDUFPI,  
2020.  
32 p.

ISBN 978-65-86171-61-7

1. Hidroxicloroquina. 2. SARS-CoV-2. 3. Tratamento  
Precoce. I. Vieira, Sabas Carlos. II. Fontinele Danilo  
Rafael da Silva. III. Bajurd, Marina Bucar.

CDD 614

## AUTORES



**SABAS CARLOS VIEIRA**

Doutor e Mestre pela Unicamp. Mastologista, Ginecologista, Cirurgião Oncológico, Cirurgião Geral. Ex-professor do curso de Medicina da UFPI (1998-2019). Residência em cirurgia geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Oncológica pelo AC Camargo Cancer Center- SP. Pós-graduado em Oncoplastia Mamária pela Santa Casa de Belo Horizonte-MG. Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia, Cancerologia, Cirurgia Oncológica e Febrasgo. Pós graduando em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Hospital Israelita Albert Einstein SP. Cirurgião Oncológico e Mastologista da Clínica Oncocenter (Teresina-PI).



**DANILO RAFAEL DA SILVA FONTINELE**

Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI. Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Presidente da Liga Acadêmica de Oncologia do Piauí.



## COLABORADORES



**Marina Bucar Bajurd**

Formada em Medicina e Cirurgia pela “Universidade Federal do Piauí” (2006). Residência em Medicina Interna: Hospital Clínico Universitario (H.C.U.) Lozano Blesa. (Zaragoza, maio de 2014). Mestrado pela Universidade de Zaragoza: “Mestrado em iniciação à pesquisa em Medicina”. (2009-2011). Doutorado pela Universidade de Zaragoza. Defesa de tese realizada em 9 de fevereiro de 2016. Classificação: Excelente “Cum Laude”. Especialista em Gestão Clínica. Universidade Nacional de Educação à Distância. (2015-2016). Especialista em Estatística Aplicada às Ciências da Saúde. Universidade Nacional de Educação a Distância em colaboração com a Escola Nacional de Saúde. (2015-2016). Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade San Pablo - CEU. Madrid. Coordenadora do Núcleo de Iniciação Científica da Faculdade de Floriano - FAESF. Atualmente trabalha como internista no Hospital HM Puerta del Sur em Madrid- Espanha.



### **Lina Madeira Campos Melo**

Médica graduada pela Universidade Federal do Piauí – UFPI. Residência em infectologia pela UFPI (Natan Portela). Médica Intensivista pela AMIB.



### **José Wilson Fonseca Filho**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (1990-1995). Residência Médica Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço no Hospital dos Servidores de São Paulo (4 anos-1996-2001). Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia e Membro efetivo desta Sociedade (RQE-PI). Especialista em Medicina do Sono com Título pela Sociedade Medicina do Sono. Preceptor da Residência Médica em Otorrinolaringologia HGV-UESPI. Médico plantonista em Otorrinolaringologia do HUT-Teresina. Médico do Corpo Clínico do Hospital Otorrinos.



### **Gerson Luís Medina Prado**

Médico Graduado pela Universidade Federal do Piauí - UFPI (1995). Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia) - Membro Titular. Doutor em Medicina - Radiologia & Diagnóstico por Imagem pela Universidade de Hirosaki/Japão (revalidação UFRJ). Médico Radiologista do IDTNP - Instituto de Doenças Tropicais Nathan Portella (Gov Estado do Piauí -SESAPI). Médico Radiologista/Ultrassonografista do HUT - Hospital de Urgências de Teresina Zenon Rocha (Prefeitura Municipal de Teresina - FMS). Médico Radiologista da Clínica Lucídio Portella. Ex-professor/Ex-chefe da disciplina de Radiologia para Medicina da UFPI



### **Alexandre Adad Alencar**

Médico graduado pela Universidade Federal do Piauí - UFPI (1999). Residência em cardiologia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia -SP. Cardiologista clínico e intervencionista do Centrocario, CardioAliança, HTI, HGV.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJETIVOS .....	11
3. EVIDÊNCIAS NA LITERATURA .....	12
4. PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19 .....	21
4.1. CONSIDERAR PRINCIPAIS SINTOMAS CLÍNICOS (SÍN- DROME GRIPAL) .....	21
4.2. ORIENTAÇÕES GERAIS À POPULAÇÃO .....	21
4.3. AVALIAÇÃO MÉDICA NO PRONTO ATENDIMENTO.....	22
4.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE EXAMES.....	22
4.5. TERAPIA RECOMENDADA .....	23
4.6. TERAPIA DE ACRÉSCIMO .....	25
4.7. ORIENTAÇÕES PÓS-PRESCRIÇÃO .....	26
ANEXO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARE- CIDO .....	32

## 1. INTRODUÇÃO

No dia 29 de abril de 2020 já haviam sido registrados no Piauí 513 casos de COVID-19 e 24 óbitos pela doença. A doença já havia sido confirmada em 57 municípios do Estado além de Teresina, onde se concentrava no momento a maioria dos casos.<sup>1</sup> Até o dia 28 de julho de 2020, no mundo já haviam 16.523.815 casos confirmados com 655.112 mortes.<sup>2</sup> No Brasil, até o dia 29 de julho de 2020 haviam 2.483.191 casos confirmados e 88.539 mortes.<sup>3</sup> No Piauí no dia 29 de julho de 2020 já haviam 50.198 casos confirmados e 1.304 óbitos.<sup>1</sup>

Levando-se em consideração que no momento não existe nenhuma terapêutica específica para a doença e que a doença já levou ao colapso de sistemas de saúde pelo mundo afora, torna-se urgente a tomada de decisões por parte da comunidade médica, científica e dos gestores da saúde com o objetivo de buscar soluções que possam mitigar os efeitos da pandemia no Piauí.

O conhecimento acumulado pelos médicos que estão há cerca de dois meses atendendo pacientes com COVID-19 em outros países e relatos de colegas do Brasil levaram um grupo de médicos do Piauí a elaborar e propor a implantação deste protocolo no Piauí em abril de 2020.

A primeira vez que este Protocolo foi proposto no Estado do Piauí, foi no dia 15 de abril de 2020. No dia 12 de abril de 2020 o Piauí havia registrado 51 casos de COVID-19 e apenas 7 óbitos em todo o Estado<sup>1</sup>, portanto apresentava um cenário ideal para a adoção das medidas que estavam fazendo diferença em Madri(Espanha) segundo relatos da Dra. Marina Bucar .

## 2. OBJETIVOS

O principal objetivo deste protocolo é iniciar o tratamento da COVID-19 o mais precocemente possível, ainda na fase infecciosa, pois no momento que se inicia a fase inflamatória da doença, a condição do paciente pode se deteriorar rapidamente e muitos irão necessitar de leitos em Unidade de Terapia Inten-

siva, os quais podem se tornar insuficientes, segundo as projeções do Ministério da Saúde do Brasil que aguarda por novos respiradores para ampliar o número de leito.

### 3. EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

Não existe evidência científica nível A (estudo randomizado duplo cego com desenho adequado) de que a associação de cloroquina ou hidroxicloroquina e azitromicina seja efetiva no tratamento da COVID-19. Atualmente há muitos ensaios clínicos em andamento, mas provavelmente não teremos nenhum resultado, nem parciais, antes do segundo semestre de 2020.

O grupo de colaboração multicêntrica do Departamento de Ciência e Tecnologia da província de Guangdong e da Comissão de Saúde da província de Guangdong<sup>4</sup> 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 cloroquina.

Um pequeno estudo avaliou 20 pacientes com COVID-19 que usaram hidroxicloroquina 600mg/dia, 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 no sexto dia houve eliminação do vírus em 100% dos casos, nos 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 de 12.5% no sexto dia.<sup>5</sup>

Um estudo chinês publicado na forma de carta reportou

que “mais” de 100 pacientes tratados com cloroquina 500mg de 12/12 horas para pneumonia severa ou grave por SARS-CoV-2 apresentaram melhora significativa dos sintomas e na avaliação radiológica em relação aos controles. Os autores relatam ainda que o protocolo foi incorporado ao Guideline chinês de COVID-19 após uma reunião com autoridades governamentais e regulatórias<sup>6</sup> ocorrida em 15 de fevereiro de 2020.

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.<sup>7</sup>

No estudo observacional não controlado,<sup>8</sup> realizado com uma coorte de 80 pacientes diagnosticados com COVID-19 com infecção leve tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina, por um período de pelo menos três dias, todos os pacientes melhoraram clinicamente, exceto dois pacientes. Observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7º dia e 93% no 8º dia. As culturas de vírus das amostras respiratórias foram negativas em 97,5% dos pacientes no 5º dia. O tempo médio de internação foi de cinco dias.

No estudo de Million et al,<sup>9</sup> com 1061 pacientes positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR colhido de swab nasal, tratados por pelo menos três dias com hidroxicloroquina (200 mg três vezes ao dia por dez dias) + azitromicina (500 mg no primeiro dia seguido por 250 mg por dia pelos próximos quatro dias), o clareamento viral determinado por RT-PCT ocorreu em 973 (91,7%) pacientes em 10 dias. Não foram observados eventos

cardíacos rítmicos ou mortes súbitas, nenhum tratamento foi suspenso por eventos cardíacos. Resultados clínicos adversos, incluindo admissão na UTI, óbito ou hospitalização por 10 dias ou mais, foram observados em 46 pacientes (4,3%) e 8 (0,75%) morreram (pacientes de 74-95 anos). Todas as mortes foram associadas apenas a insuficiência respiratória, sem nenhuma toxicidade cardíaca. Os resultados clínicos adversos, citados acima, foram associados a idade avançada, gravidade da doença na admissão e baixa concentração sérica de hidroxicloroquina, além disso, foram associados também, de forma independente, ao uso de agentes bloqueadores beta seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Um total de 2,3% dos pacientes relatou eventos adversos leves.

Lagier et al,<sup>10</sup> relataram retrospectivamente o tratamento clínico para COVID-19 em 3.737 pacientes, incluindo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados com outros métodos. Os desfechos foram óbito, transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), 10 dias ou mais de hospitalização e clareamento viral. A idade média foi de 45 anos, 45% eram do sexo masculino e a taxa de mortalidade foi de 0,9%. Foram realizadas 2.065 tomografias computadorizadas de baixa dose (TC), destacando lesões pulmonares em 592 dos 991 (59,7%) pacientes com sintomas clínicos mínimos. Foi observada discrepância entre dispnéia espontânea, hipoxemia e lesões pulmonares. Fatores clínicos (idade, comorbidades), fatores biológicos (linfopenia; eosinopenia; diminuição do zinco no sangue; e aumento dos dímeros D, lactato desidrogenase, creatinina fosfoquinase e proteína c reativa) e lesões moderadas e graves detectadas em tomografias de baixa dose foram associadas a mau resultado clínico. O tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina foi associado a uma diminuição do risco de transferência para a UTI ou morte (HR 0,18 0,11-0,27), diminuição do risco de hospitalização por 10 dias ou mais (OR IC95% 0,38 0,27-0,54) e menor duração do clareamento viral (tempo para PCR negativo: HR 1,29 1,17-1,42). O prolongamento do intervalo QT (> 60 ms) foi

observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc > 500 ms. Nenhum caso *detorsa de de pointe* ou morte súbita. Tais resultados sugerem que o diagnóstico precoce, o isolamento precoce e o tratamento precoce de pacientes com COVID-19, com pelo menos três dias de hidroxiclороquina e azitromicina, levam a um resultado clínico significativamente melhor e a uma redução mais rápida da carga viral.<sup>10</sup>

Uma meta-análise sobre os efeitos dos derivados da cloroquina em pacientes, com base em relatórios não publicados e publicados disponíveis publicamente na Internet em 27 de maio de 2020. Foram identificados 20 estudos envolvendo 105.040 pacientes de nove países. Em conclusão, os relatórios clínicos disponíveis ao público demonstram que os derivados da cloroquina são eficazes para melhorar os resultados clínicos e virológicos, mas, mais importante, reduz a mortalidade em pacientes infectados com COVID-19.<sup>11</sup>

Um estudo observacional retrospectivo multicêntrico<sup>12</sup> com 2.541 pacientes, com tempo médio de internação médio de 6 dias. A mortalidade hospitalar geral foi de 18,1% sendo: 20,1% por tratamento com hidroxiclороquina + azitromicina, 13,5% com hidroxiclороquina sozinha, 22,4% com azitromicina sozinha e 26,4% com nenhum medicamento. Além disso, a hidroxiclороquina proporcionou uma redução da taxa de risco de 66% e a hidroxiclороquina + azitromicina 71% em comparação com nenhum dos tratamentos ( $p < 0,001$ ). Assim, o tratamento apenas com hidroxiclороquina e em combinação com azitromicina foi associado à redução da mortalidade associada ao COVID-19. Estudos prospectivos são necessários para examinar esse impacto.

Um estudo controlado e randomizado da Espanha que objetivou determinar se o tratamento precoce com hidroxiclороquina seria mais eficaz do que nenhum tratamento para pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve, avaliou um total de 293 pacientes elegíveis para análise: 157 no braço de controle e 136 no braço de intervenção. A idade média foi de 41,6 anos, a car-

ga viral média inicial foi de 7,90 Log<sub>10</sub> cópias/mL, e o tempo médio desde o início dos sintomas até a randomização foi de 3 dias. Não foram encontradas diferenças significativas na redução média da carga viral no dia 3 ou no dia 7. Esse regime de tratamento não reduziu o risco de hospitalização (7,1%, controle vs. 5,9%, intervenção; RR 0,75 [0,32; 1,77]) nem reduziu o tempo para concluir a resolução dos sintomas (12 dias, controle vs. 10 dias, intervenção;  $p = 0,38$ ).<sup>13</sup> Este artigo possui dados inconsistentes, além disso, houve uma redução de 25% na hospitalização e 16% no tempo médio de resolução dos sintomas para a hidroxicloroquina, sem significância estatística devido provavelmente ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo.

Boulware et al,<sup>14</sup> realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo nos Estados Unidos e em partes do Canadá testando a hidroxicloroquina como profilaxia pós-exposição. Foram inscritos 821 participantes assintomáticos. No geral, 87,6% dos participantes (719 de 821) relataram uma exposição de alto risco a um contato confirmado com o COVID-19. A incidência de novas doenças compatíveis com COVID-19 não diferiu significativamente entre os participantes que receberam hidroxicloroquina (49 de 414 [11,8%]) e os que receberam placebo (58 de 407 [14,3%]); a diferença absoluta foi de -2,4 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95%, -7,0 a 2,2;  $P = 0,35$ ). Os efeitos colaterais foram mais comuns com a hidroxicloroquina do que com o placebo (40,1% vs. 16,8%), mas nenhuma reação adversa grave foi relatada. Uma das principais falhas do estudo foi a ausência de PCR para muitos pacientes (apenas 58% realizaram), ausência de avaliação médica e critérios de inclusão falhos (apenas um sintoma de COVID-19 caracterizava a doença).

Outro estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de três grupos, controlado, envolvendo pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19 que não estavam recebendo oxigênio suplementar ou no máximo 4 litros por minuto de oxigênio suplementar. 667 pacientes foram randomiza-

dos, 504 pacientes confirmaram COVID-19 e foram incluídos na análise modificada da intenção de tratar. Em comparação com o tratamento padrão, as chances proporcionais de obter uma pontuação mais alta na escala ordinal de sete pontos aos 15 dias não foram afetadas pela hidroxiclороquina isolada ou hidroxiclороquina mais azitromicina. Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderado, o uso de hidroxiclороquina, isoladamente ou com azitromicina, não melhorou o estado clínico em 15 dias, em comparação com o tratamento padrão. Os autores reiteram que o estudo não pode excluir um benefício substancial dos medicamentos ou um dano substancial, visto que o tamanho das amostras é muito pequeno. Além disso, o trabalho utiliza os termos leve e moderado, no entanto, todos os pacientes tinham doenças graves o suficiente para serem hospitalizados, e 14% foram realmente randomizados na UTI.<sup>15</sup>

Dois estudos randomizados brasileiros, avaliando a eficácia da hidroxiclороquina, foram iniciados, um já publicou seus primeiros resultados (Coalizão 1). O outro já iniciou recrutamento e (Coalizão 2) a previsão de término do estudo é em 30 de agosto de 2020, segundo o site do ClinicalTrials.<sup>16</sup>

O outro estudo brasileiro é o RBR-3cbs3w que irá recrutar pacientes ambulatoriais com doença leve, desenhado para incluir 1.300 pacientes, randomizando para hidroxiclороquina versus controle. Em 12 de abril de 2020 ainda não estava recrutando pacientes.<sup>17</sup>

A Força Tarefa Nacional da Índia de combate à COVID-19 representada pela Indian Council for Medical Research (ICRM)<sup>18</sup> **já recomendou a utilização de profilaxia com hidroxiclороquina** para os profissionais que estão na linha de frente de atendimento de pacientes com COVID-19. Pesquisadores<sup>19</sup> da Universidade Federal do Ceará também propuseram um esquema profilático nos mesmos moldes do governo indiano adicionando o zinco (hidroxiclороquina 400mg 12/12 horas no primeiro dia , 400mg/dia do 2-5 dias e depois 400mg por semana por 7 semanas; sulfato de zinco 66mg/dia por 8 semanas), como um

estudo de fase 2 em situação crítica de pandemia em que muitos profissionais de saúde estão morrendo. Vários estudos estão andamento sobre profilaxia à COVID-19 e podem ser acessados no site do ClinicalTrials.gov.

A Sociedade Brasileira de Cancerologia no dia 13 de abril de 2020 se manifestou a favor do protocolo para tratamento precoce da COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, em regime ambulatorial, e enviou ao Ministro da Saúde do Brasil um ofício explicando a tomada desta decisão.<sup>20</sup>

O Conselho Federal de Medicina propôs, no dia 16 de abril de 2020, que o médico assistente deve considerar o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com sintomas leves no início do quadro clínico, em que tenham sido descartadas outras viroses e que tenham confirmado o diagnóstico de COVID-19, em decisão compartilhada com o paciente. Sendo o médico obrigado a relatar ao doente que não existe até o momento nenhum trabalho que comprove o benefício do uso da droga, explicando os efeitos colaterais possíveis e obter o consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares. Devem considerar ainda o uso em pacientes com sintomas importantes, mas ainda não com necessidade de cuidados intensivos, com ou sem necessidade de internação e o uso compassivo em pacientes críticos recebendo cuidados intensivos.<sup>21</sup>

A Sociedade Brasileira de Reumatologia alerta que a cloroquina e hidroxicloroquina, por serem medicamentos utilizados há muito tempo, possuem um perfil de segurança conhecido. Os antimaláricos são considerados medicações imunomoduladoras e não imunossupressoras. As reações colaterais mais comuns são relacionadas ao trato gastrointestinal, como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Podem ocorrer também toxicidade ocular, cardíaca, neurológica e cutâneas. Além disso, paciente portadores de psoríase, porfiria e etilismo podem ser mais suscetíveis a eventos adversos cutâneos, geralmente sem gravidade. Em casos raros, pode ocorrer hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. A Socieda-

de ainda pede que seja dada atenção especial à interação com outras drogas, como macrolídeos, quinolonas, alguns anti-virais e antipsicóticos, o que pode levar a problemas cardíacos (alargamento do intervalo QT).<sup>22</sup>

O manejo da COVID-19 determinado pelo Ministério da Saúde do Brasil foi modificado dia 20 de maio de 2020 e inclui a utilização em todo o território nacional de hidroxicloroquina/cloroquina, azitromicina na Fase I da COVID-19.<sup>23</sup>

No dia 17 de abril de 2020 a Rede Prevent Senior de São Paulo publicou seus dados para a imprensa brasileira.<sup>24</sup> O estudo não foi publicado em revista científica indexada com avaliação independente e anônima pelos pares. Embora o estudo do ponto de vista metodológico apresente vários vieses como a não testagem dos pacientes para confirmação de COVID-19 por RT-PCR, não ser um estudo randomizado, não caracterizou bem o motivo da internação e ter incluído pacientes com pouca sintomatologia que teoricamente poderiam ficar sem tratamento. Foram admitidos no estudo 412 pacientes que aceitaram iniciar precocemente o uso de hidroxicloroquina (400mg 12/12 primeiro dia seguido de 1 comprimido de 400mg/dia por 6 dias e azitromicina 500mg/dia por cinco dias) e o desfecho de internação foi comparado com 224 pacientes que não aceitaram entrar no estudo.

A conclusão dos autores foi que a utilização de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com suspeita de COVID-19 diminui a necessidade de internação hospitalar. A taxa de internação nos pacientes que receberam a medicação antes ou depois de 7 dias de início dos sintomas e os que não tomaram a medicação foi de 1.17, 3.2 e 5.4%, respectivamente.<sup>24</sup> No grupo tratamento ocorreram dois óbitos um por doença coronariana e outro por câncer metastático. No grupo controle não ocorreu óbito. O tempo de seguimento do estudo é curto e aguardamos atualização e publicação dos dados com um seguimento maior.

Uma análise do subgrupo de pacientes que se submeteram a tomografia de tórax(CT) e tinham achados compatíveis com

COVID-19 (grupo tratamento e controle 60.9% versus 24% fizeram CT e destes 70% versus 40.7% tinham alterações compatíveis com COVID-19, respectivamente)<sup>24</sup> pode trazer informações adicionais que ajudem o clínico na tomada de decisão. É curioso que muitos pacientes que apresentavam alterações pulmonares na tomografia de tórax foram tratados no domicílio, sobretudo em se tratando de pacientes idosos e com comorbidades. Este achado também mostra que a doença pode ser silenciosa e já apresentar alterações pulmonares em pacientes pouco sintomáticos. Os estudos randomizados que estão em curso no mundo podem esclarecer estas dúvidas. Mas na opinião deste grupo devemos oferecer o tratamento precoce para mitigar a evolução da doença e evitar a sobrecarga no sistema de saúde brasileiro, enquanto não existe um tratamento específico para a COVID-19. O tratamento ambulatorial também foi realizado no estado do Pará quando o sistema de saúde colapsou e não havia leito para internar pacientes graves que foram tratados em casa com corticoide, heparina e antibióticos.

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*”, 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.

## 4. PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19

### 4.1. CONSIDERAR PRINCIPAIS SINTOMAS CLÍNICOS (SÍNDROME GRIPAL):

#### Febre

- ✓ Tosse seca
- ✓ Cefaleia persistente
- ✓ Desconforto na garganta (“bolo ao engolir”)
- ✓ Mialgia, dor torácica
- ✓ Astenia
- ✓ Náuseas, vômitos, diarreia
- ✓ Anosmia (até 20-25% dos pacientes apresentam perda do olfato), ageusia (perda do paladar)



**NOTA: 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.**

### 4.2. ORIENTAÇÕES GERAIS À POPULAÇÃO:

Momento de procurar assistência médica:



- » Em caso de qualquer sintoma de COVID 19 o paciente deve ser orientado a procurar assistência médica imediata, nas primeiras 24 horas de sintomas.
- » Se a febre desaparecer após o início do tratamento, mas os outros sintomas não melhorarem, pode ser um dos sinais de que o paciente está entrando na fase de inflamação e requer atenção redobrada do

médico para não perder a janela de oportunidade do tratamento precoce da fase inflamatória

- » **Não se deve esperar exames de confirmação diagnóstica para iniciar o tratamento precoce.**

#### **4.3. AVALIAÇÃO MÉDICA NO PRONTO ATENDIMENTO:**



- Idealmente realizar avaliação clínica, radiológica e laboratorial quando indicado.
- Caso seja impossível a realização de todos os exames ideais, considerando a situação de pandemia e o risco de evolução desfavorável e rápida, recomendamos esclarecimento ao paciente e familiares e solicitação de assinatura de consentimento informado para instituir tratamento precoce com hidroxicloroquina e azitromicina.
- As evidências científicas no momento são de estudos observacionais mas com uma consistência adequada para recomendar a adoção do tratamento precoce. Estudos randomizados estão em andamento em vários países e assim que publicados, as recomendações poderão ser atualizadas.
- Prescrição imediata de esquema terapêutico recomendado para o tratamento de Covid-19.

#### **4.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE EXAMES:**



- Pacientes portadores de fatores de risco: idade >60anos, HAS, DM, obesidade, cardiopatia, pneumopatia, hepatopatia, neoplasia, imunossupressão, se possível, devem ter exames laboratoriais básicos realizados: hemograma, eletrólitos, glicemia, GAMA-GT, PCR, transaminases,

ureia e creatinina, bem como exames adicionais para seguimento: D. dímero, DHL, CPK e ferritina. Não se deve postergar o início do tratamento em casos onde não seja possível realizar todos os exames laboratoriais. Explicar para o paciente riscos e benefícios.

- Coleta de RT-PCR swab nasal e orofaríngea de todos os suspeitos, conforme disponibilidade ou teste de antígeno rápido do swab.
- ECG (eletrocardiograma).
- RX de tórax e/ou tomografia de tórax conforme avaliação médica e em casos suspeitos de comprometimento pulmonar.

#### 4.5. TERAPIA RECOMENDADA:

##### ❖ 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).*

- Em caso de Insuficiência renal: Não necessita ajuste se  $FG > 30$ mg/dl. Se  $FG$  entre 15 e 30mg/dl não dar dose total. Se  $< 15$ mg/dL dar dose em dias alternados.
- Contraindicado em maculopatias, retinose pigmentar.
- Não coadministrar com: amiodarona, flecainida.
- Interação moderada com digoxina (monitorizar), Ivabradina e propafenona, pradaxa (reduzir dose a 110), Edoxaban (reduzir dose a 30).
- Interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

##### ❖ Azitromicina:

- 1º dia: 500 mg via oral, dose única diária por 5 dias.

*(O esquema pode ser somente de 3 dias nos casos leves).*

- Evitar em insuficiência renal com  $FG < 10 \text{ mg/dL}$ .
- Não administrar com amiodarona, sotalolol. Aumenta níveis de digoxina.

### **Observações:**

- Pacientes acima de 60 anos.
- Pacientes com relato de cardiopatia e uso de medicações que pode prolongar o intervalo QT (consulte [crediblemeds.org](http://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  $< 450 \text{ ms}$  pode-se indicar hidroxicloroquina e azitromicina.
- Intervalo QTc entre  $450\text{-}500 \text{ ms}$  fazer somente hidroxicloroquina.
- Intervalo QT  $> 500 \text{ ms}$  encaminhar para internação e não prescrever hidroxicloroquina e azitromicina.

**Obs:** Gestantes, lactantes e crianças não têm contraindicação ao uso do esquema recomendado! Crianças:  $6.5 \text{ mg/Kg/dia}$  de hidroxicloroquina. Considerar internação das grávidas de acordo com gravidade e evolução do caso.

**Obs:** Caso sintomas gripais predominem, na ausência de manifestações específicas de Covid-19 (náuseas, diarreia, anosmia), associa-se oseltamivir  $75 \text{ mg VO}$  de  $12/12 \text{ h}$  por cinco dias

## CONTRAINDICAÇÃO AO USO DE HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA: Alergia.

- ❖ Atenção aos pacientes com cardiopatia, retinopatias, maculopatias, insuficiência hepática, epilepsia ou hipersensibilidade à droga.
- ❖ Em pacientes hepatopatas ou não, o aumento das enzimas hepáticas pode ser pela ação viral, não sendo contraindicação absoluta para o esquema proposto, de preferência em regime de internação.
- ❖ Pacientes epiléticos considerar internação e fazer o protocolo de acordo com decisão médica.

### 4.6. TERAPIA DE ACRÉSCIMO:

#### ❖ Tromboprofilaxia para todos os pacientes



Heparina não fracionada subcutânea (SC), 5mil UI, de 12/12h, se peso <70kg, e de 8/8h, se peso >70kg; por 7 dias para todos os pacientes e 15 dias, se apresentar alto risco de base para trombose.

OU

- Enoxaparina (SC), 40mg, se peso <70kg, e 60mg, se peso >70kg por 7 dias para todos os pacientes e por 15 dias, se apresentar alto risco de base para trombose.

**Obs:** Caso D. dímero seja superior a 1,5 vezes o valor de referência normal, iniciar imediatamente a anticoagulação, em regime de internação, e fazer controle de D. dímero. Nestes casos, se o acesso ao serviço de hospitalização não é imediato, iniciar corticoide endovenoso (80mg de metilprednisolona, EV). Se for possível internar imediatamente o paciente, essa intervenção deve ser realizada pela equipe do hospital

#### 4.7. ORIENTAÇÕES PÓS-PRESCRIÇÃO:



- Pacientes estáveis, sem dispneia ou alterações radiológicas e sem comorbidades, podem ser encaminhados para o domicílio com esquema terapêutico prescrito.
- Orientação de manutenção de isolamento social e domiciliar por 14 dias, usar quarto e banheiros próprios, separar objetos de uso pessoal de outros moradores.
- Manter monitoramento e vigilância à distância via mensagens, ligações ou telemedicina.
- Retornar ao serviço médico, caso ocorram sinais de piora clínica.

**IMPORTANTE:** O início do tratamento não deve ser postergado, exceto se o médico julgar que o malefício seja maior que o benefício.

Parecer Conjunto N° 01/2020 de 08/04/2020 das Câmaras Técnicas de Infectologia e de Terapia Intensiva do Conselho Regional de Medicina do Piauí autorizou a prescrição *OFF LABEL*, no contexto desta epidemia da COVID-19, após consentimento livre e esclarecido (modelo no final deste protocolo).

## CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO

*Os pacientes com critério de internação seguirão o protocolo adotado pela instituição hospitalar.*

1. SatO<sub>2</sub> < 96% em jovens e < 92% em idosos.
2. Sintomas com duração maior que 7-10 dias.
3. QT corrigido maior que 450 mm, dispneia ou taquipneia.
4. Se houver infiltrado alvéolo-intersticial ou intersticial bilateral importante ao Rx ou CT de tórax, iniciar corticoide precoce (metilprednisolona 80mg EV).
5. Intolerância oral devida a vômito.
6. Antecedentes pessoais de isquemia (cerebral, coronária, pulmonar...) ou doença pró-trombótica (pela maior probabilidade de TEP).
7. Grávidas e puérperas.
8. Presença de comorbidades importantes (muitos descompensam insuficiência cardíaca, renal...).
9. Polimedicados: internar de acordo com perfil do paciente e tipo de medicação.
10. Problema social (não ter um quarto disponível para isolamento domiciliar).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piauí. Coronavírus Piauí. 2020 [Acesso 29 de julho de 2020]. Disponível em: <http://coronavirus.pi.gov.br/>
2. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report - 163. 2020 [Acesso 29 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

3. Brasil, Painel Coronavírus. 2020 [Acesso 29 de julho de 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
4. 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. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-188. doi:10.3760/cma.j.is-sn.1001-0939.2020.03.009.
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;56(1):105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
6. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047
7. 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*. doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.
9. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Travel Med Infect*

Dis. 2020;101738.

10. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.

11. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, et al. Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world. *New Microbes and New Infections*. 2020, 100709. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709>.

12. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099.

13. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009.

14. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KU, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638.

15. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Ve-

ga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2019014. doi:10.1056/NEJMoa2019014.

16. *Clinical Trials.* 2020 [Acesso 27 de julho de 2020]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>.

17. Brasil. Ensaio Clínicos. 2020 [Acesso 12 de abril de 2020]. Disponível em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>.

18. *The Economic Times.* 2020 [Acesso 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/indias-covid-task-force-recommends-hydroxychloroquine-for-high-risk-patients-with-strict-riders/articleshow/74774540.cms?from=mdr>.

19. G1. 2020 [Acesso 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/ce/ceara/noticia/2020/04/08/pesquisadores-propoem-uso-da-hidroxicloroquina-em-profissionais-de-saude-que-estao-em-contato-direto-com-infectados-no-ceara.ghtml>.

20. Sociedade Brasileira de Cancerologia. 2020 [Acesso 14 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www.sbcancer.org.br/oficio-no-006-2020-emitido-pela-diretoria-da-sociedade-brasileira-de-cancerologia-ao-excelentissimo-senhor-dr-luiz-henrique-mandetta-ministro-da-saude/>.

21. CFM. Processo Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com

cloroquina e hidroxicloroquina. 2020 [Acesso 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>.

22. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2020 [Acesso 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/covid-19-sbr-alerta-sobre-o-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/>.

23. Brasil. Orientações do ministério da saúde para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19. 2020 [Acesso 25 de maio de 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/COVID-FINAL-16JUNHO-Livreto-1-V3.pdf>.

24. Exame. 2020 [Acesso 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/negocios/hidroxicloroquina-precoce-reduziu-mortes-em-60-diz-prevent-senior/>.



**CRM-PI**  
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO PIAUÍ

#### ANEXO I

### 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 têm evidências científicas robustas que comprovem sua eficácia no tratamento da COVID-19. Expresso minha concordância e espontânea vontade de submeter-me 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:

**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, neuromiopia, 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 de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) 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.

Local e Data

Assinatura do Médico

Assinatura do Paciente ou Responsável

Registro no CRM

Rua Goiás nº 991 – Ilhotas - CEP: 64.014-055 – Teresina/PI  
Fone: (86) 3216-6100  
site: [www.crm-pi.org.br](http://www.crm-pi.org.br) e e-mail: [assejur@crm-pi.org.br](mailto:assejur@crm-pi.org.br)