

SECRETARIA MUNICIPAL
DE SAÚDE



Abordagem e Conduta no Enfrentamento da COVID-19 no município de Porto Seguro - BA

Recomendações para TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
PUBLICADA EM 26 DE JANEIRO DE 2021



ELABORAÇÃO E REVISÃO TÉCNICA

RAISSA OLIVEIRA AZEVEDO DE MELO SOARES

Médica Especialista em Clínica Médica e Secretária de Saúde de Porto Seguro

SILVYARA NORMÍLIA DE AZEREDO VEIGA

Diretora Médica da UPA Frei Calixto

AURO EDER PEREIRA

Diretor Médico da UPA Arraial D'Ajuda

ANDERSON DE MENDONÇA VENTURA

Médico Especialista em Neurocirurgia e Diretor Técnico do Hospital Navegantes

JOSDANEY CARNEIRO SILVA

Médico Especialista em Cirurgia Geral, Urologista e Diretor Técnico do Hospital Neurocor

GLEISON A. DE SOUZA BATISTA

Enfermeiro e Mestrando em Saúde Coletiva

HELENA FACURY BARBOSA

Médica e Mestre em Ciências Sociais Aplicadas a Educação

JOSÉ EDUARDO DE PINHO ANDRADE

Médico Clínico Geral, Anestesiologista e Mestre em Saúde Pública

LETICIA SALUME SANTANA

Diretora do Centro de Fisioterapia de Porto Seguro

MARIA DO SOCORRO LOPES

Médica Especialista em Colonoscopia

CARLA VASCONCELOS AFONSO

Coordenadora da Médica do Hospital Navegantes, emergencista do SAMU e Pronto Socorro do HRDLEM

“O princípio que deve obrigatoriamente nortear o tratamento do paciente portador da COVID-19 deve se basear na autonomia do médico e na valorização da relação médico-paciente, sendo esta a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer ao doente o melhor tratamento médico disponível no momento” (Conselho Federal de Medicina - Parecer nº4/2020).

“Quando, do diagnóstico aos métodos terapêuticos, não há eficácia no tratamento, o médico, com o consentimento do paciente, deve estar livre para usar métodos não comprovados ou novas medidas: diagnósticas, profiláticas, e terapêuticas, caso estas sejam uma promessa de vida, o restabelecimento da saúde ou o alívio de um sofrimento” (Declaração de Helsinki, 1962, APUD LIMEIRA, 2020).

SUMÁRIO

1. EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS.....	5
2. FIOPATOGENIA DO SARS-CoV-2.....	7
2.1 Estágio I (leve).....	10
2.2 Estágio II (moderado).....	10
2.3 Estágio III (grave).....	11
3. CLASSIFICAÇÃO SINAIS CLINICOS E SINTOMAS POR FASES.....	13
4. CRITÉRIOS PARA ESTABELEECER O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA COVID-19.....	14
5. ESCORE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA COVID-19.....	16
6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA POR FASES.....	17
6.1 Adulto.....	17
6.2 Pediatria.....	23
6.3 Gestantes.....	25
7. RECOMENDAÇÕES PARA O CUIDADO DO PACIENTE SUSPEITO/CONFIRMADO DA COVID-19.....	26
8. PROFILAXIA.....	27
8.1. Pré-Exposição.....	27
8.2. Pós-Exposição.....	28
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXOS.....	36

1. EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS

O primeiro caso da COVID-19 em Porto Seguro foi identificado em 16 de março de 2020, e o município constituiu seu primeiro Comitê Operacional de Emergência em Saúde Pública – Covid-19 (COE Saúde - Covid-19) em 17 de março de 2020. As ações no enfrentamento da COVID-19 incluíram a primeira nota técnica em 18 de maio de 2020 quando os estudos “in vitro” mostravam eficácia da Nitazoxanida e Ivermectina contra o vírus Sars-CoV-2, lançado como tentativa de abordagem da doença que já se mostrava devastadora nos países vizinhos. A cidade de Porto Seguro, com aproximadamente 160.000 habitantes contava nesta data com apenas um serviço hospitalar público, Hospital Regional Deputado Luís Eduardo Magalhães (HRDLEM), responsável por prestar assistência à saúde a 384.900 mil habitantes (IBGE, 2020), das oito cidades vizinhas que compõe a Microrregião de Saúde de Porto Seguro. Medidas de contenção da doença antes da fase hospitalar se faziam necessárias e com celeridade. Na aplicação do referido protocolo, os resultados se mostraram animadores, especialmente quando prescrito em uma instituição de longa permanência para idosos, localizado no distrito rural de Imbiruçu de Dentro, onde residiam dezoito idosos. Desses, oito encontravam-se contaminados e um deles internado na Unidade de Terapia Intensiva do HRDLEM.

Nesses meses iniciais da pandemia, de março a maio, o uso de Hidroxicloroquina era liberado apenas para pacientes internados da rede pública, conforme nota técnica do estado da Bahia. Entretanto, o Hospital Navegantes, serviço privado do município, através da diretoria incentivou o uso do protocolo precoce incluindo azitromicina, ivermectina, hidroxycloquina, zinco e vitamina D na fase ambulatorial o que foi feito com resultados evidentes da melhora rápida dos sintomas. Os casos internados neste hospital recebiam a medicação de primeira fase adicionada às medicações da fase dois (corticoide, anticoagulantes, antibióticos, entre outros), com ótima resposta clínica.

Assim o Hospital Neurocor, outro serviço privado do município, passou a encaminhar pacientes com quadro clínico suspeito da COVID-19 para o Hospital Navegantes, considerado o serviço de referência para tratamento precoce no município. A experiência acumulada nos atendimentos nesse serviço foi compartilhada com a equipe assistencial da Unidade Sentinela da UPA Frei Calixto, porém com baixa adesão da equipe médica local.

A segunda versão do protocolo foi aprovada no COE Saúde em 08 de junho de 2020 e sempre com a tentativa de envolver mais colegas na proposta de tratamento. Ao longo dos meses, o Hospital Navegantes manteve-se firme no tratamento precoce, internando centenas

de pacientes, porém a equipe médica atuante na cidade de Porto Seguro se dividiu entre o grupo que se manteve com as recomendações de intervir apenas em caso de “ falta de ar” e o grupo que tratava precocemente. O pedido cada vez mais presente dos pacientes das diversas classes sociais em busca do tratamento precoce foi se avolumando e as histórias cada vez mais frequentes de parentes e amigos tratados precocemente, sem necessidade de internação, eram os maiores veículos de divulgação entre os munícipes de Porto Seguro. A própria comunidade testemunhava que casos internados ou encaminhados para UTI eram de pacientes que não tiveram acesso às medicações propostas antes de três dias do início dos sintomas suspeitos da COVID-19, o chamado “Tratamento Precoce”.

Em setembro de 2020, foi realizado um encontro científico em Porto Seguro com a participação de médicos de vários estados da nação para criação de um consenso científico de condutas e atualização das práticas no enfrentamento da COVID-19. Com isso, novas medicações que já estavam publicadas na literatura científica internacional, como a colchicina, foram adicionadas ao protocolo.

Com o aumento do número de publicações de trabalhos na área médica incentivando e comprovando o tratamento precoce com substâncias, com efeito antiviral e as alterações das doses de corticoides na fase inflamatória da doença foram atualizados a proposta do tratamento farmacológico. Entretanto, essas novas atualizações sugeridas no protocolo não foram publicizadas na cidade de Porto Seguro, incluindo a ausência das reuniões do Comitê Operacional de emergência Saúde.

Paralelo a isso, foram ampliados dez leitos de terapia intensiva no Hospital Neurocor em parceria com o governo do estado da Bahia, com a finalidade de assegurar assistência à saúde aos pacientes graves da Covid-19 na macrorregião do Extremo Sul da Bahia.

Nesse sentido, as ações de enfrentamento a Covid-19 foram retomadas pela nova gestão municipal, através da secretaria de saúde, com a implementação de novas estratégias: implantação de Unidades de Referência COVID (URC), distribuição de medicamentos nas farmácias da unidade da fase 2 (incluindo enoxaparina), capacitação das equipes assistenciais no manejo da doença e das diversas fases clínicas de apresentação baseada em publicações internacionais e amplamente aceitas no meio científico (classificação de SIDIQI) e entre outras medidas. Essa versão do Protocolo de Porto Seguro compila várias publicações até o momento disponíveis para o grupo médico, listadas nas referências bibliográficas.

O objetivo deste documento é estabelecer o manejo clínico farmacológico precoce dos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-

19 na cidade de Porto Seguro-BA, além de fortalecer o acompanhamento clínico desses pacientes e fornecer orientações atualizadas para Rede de Atenção à Saúde.

2. FISIOPATOGENIA DO SARS-CoV-2 (COVID-19)

O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus zoonótico, que infecta as vias aéreas humanas e entra nas células ligando seu envelope de proteína S (pico) à enzima conversora de angiotensina humana 2 (hACE2) após o priming da proteína S pela serina protease do hospedeiro TMPRSS2¹. O hACE2 está presente em células alveolares do tipo II (representando cerca de 80% de todas as células que expressam hACE2), mucosa nasal, trato respiratório superior, endotélio, coração, rim e células do intestino². Foi relatado que pacientes com diabetes, hipertensão ou pacientes tratados com **ibuprofeno** têm maior risco de contrair COVID-19 grave^{3 4 5}. Digno de nota, outro receptor, o CD147, foi implicado na mediação da invasão da célula hospedeira por SARS-CoV-2⁶. Após se ligar ao seu receptor, o vírus entra nas células por endocitose, o RNA viral é liberado no citosol, o vírus explora a maquinaria celular para se replicar e é posteriormente excretado da célula por exocitose⁷.

A lesão pulmonar induzida diretamente pelo vírus permanece mal explicada. Pacientes com altas cargas virais e longos períodos de eliminação do vírus estão em maior risco de

¹ Rivellese F., Prediletto E. ACE2 no centro de COVID-19 de infecções paucissintomáticas a pneumonia grave. *Autoimmun Rev.* 2020; 102536 doi: 10.1016 / j.autrev.2020.102536.

² Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N. Uma nova carboxipeptidase relacionada com a enzima de conversão da angiotensina (ACE2) converte a angiotensina I em angiotensina 1-9. *Circ Res.* 2000; 87 : E1 – E9. doi: 10.1161 / 01.res.87.5.e1.

³ Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. Curso clínico e resultados de pacientes criticamente enfermos com pneumonia SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um centro único, estudo retrospectivo, observacional. *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30079-5.

⁴ Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056 / NEJMoa2002032.

⁵ Zhang J.-J., Dong X., Cao Y.-Y., Yuan Y.-D., Yang Y.-B., Yan Y.-Q. Características clínicas de 140 pacientes infectados com SARS-CoV-2 em Wuhan, China. *Alergia.* 2020 doi: 10.1111 / all.14238.

⁶ Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P. SARS-CoV-2 invade células hospedeiras através de uma nova rota: proteína CD147-spike. *BioRxiv.* 2020; 2020 (3): 14,988345. doi: 10.1101 / 2020.03.14.988345.

⁷ Shereen MA, Khan S., Kazmi A., Bashir N., Siddique R. COVID-19 infecção: Origem, transmissão e características de coronavírus humanos. *J Adv Res.* 2020; 24 : 91–98. doi: 10.1016 / j.jare.2020.03.005.

COVID-19 grave⁸. O início precoce da replicação viral rápida pode causar **apoptose maciça** de células epiteliais e endoteliais, vazamento vascular, bem como liberação de mediador pró-inflamatório⁹. Além disso, a regulação negativa e a liberação de hACE2 pela proteína S viral podem causar disfunção do sistema renina-angiotensina e exacerbar a inflamação e a permeabilidade vascular, levando à lesão pulmonar aguda^{10 11}. Finalmente, dados recentes sugeriram que o SARS-CoV-2 pode infectar diretamente células T por meio de fusão de membrana mediada por proteína S dependente de receptor. No entanto, as células T têm um nível de expressão muito baixo de hACE2, sugerindo um receptor alternativo ou alta afinidade da proteína S para hACE2. A infecção de células T é abortiva, o que significa que o SARS-CoV-2 não pode se replicar dentro das células T, mas induz a morte celular¹². Na infecção por SARS-CoV, a modulação da enzima conversora de TNF- α (TACE ou ADAM17) pela proteína spike de SARS-CoV e hACE2 induz a produção de TNF- α que pode acentuar a apoptose das células T^{13 14}. Nesse sentido, Xiong et al. relataram a suprarregulação das vias de apoptose, autofagia e p53 em PBMCs de pacientes com COVID-19, quando comparados a controles saudáveis¹⁵.

⁸ Liu Y., Yan L.-M., Wan L., Xiang T.-X., Le A., Liu J.-M. Dinâmica viral em casos leves e graves de COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30232-2.

⁹ Yang M. Rede de Pesquisa em Ciências Sociais; Rochester, NY: 2020. Piroptose celular, um potencial mecanismo patogênico de infecção por nCoV 2019.

¹⁰ Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., Muench MO Differential downregulation of ACE2 by the spike protein of graves Aguda respirator syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 2010; 84 : 1198–1205. doi: 10.1128 / JVI.01248-09.

¹¹ Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. Um papel crucial da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em lesão pulmonar induzida por coronavírus de SARS. *Nat Med.* 2005; 11 : 875–879. doi: 10.1038 / nm1267.

¹² Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z. O SARS-CoV-2 infecta linfócitos T através da sua fusão de membrana mediada por proteína de pico. *Cell Mol Immunol.* 2020: 1–3. doi: 10.1038 / s41423-020-0424-9.

¹³ Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. A modulação da enzima conversora de TNF-alfa pela proteína spike de SARS-CoV e ACE2 induz a produção de TNF-alfa e facilita a entrada viral. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2008; 105 : 7809–7814. doi: 10.1073 / pnas.0711241105.

¹⁴ Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Citocina.* 2018; 101 : 14–18. doi: 10.1016 / j.cyto.2016.08.003.

¹⁵ Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Periférico Blood Mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 : 761–770. doi: 10.1080 / 22221751.2020.1747363.

Sugestão de leitura de texto sobre a fisiopatologia da doença: JAMILLOUX, Y. ; et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, Jul. 2020. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

Atualmente é utilizado, para fins diagnóstica, um sistema de classificação de 3 estágios, reconhecendo que a doença COVID-19 exibe 3 graus de gravidade crescente, que correspondem a achados clínicos, resposta à terapia e desfecho clínico distintos (Figura 1).

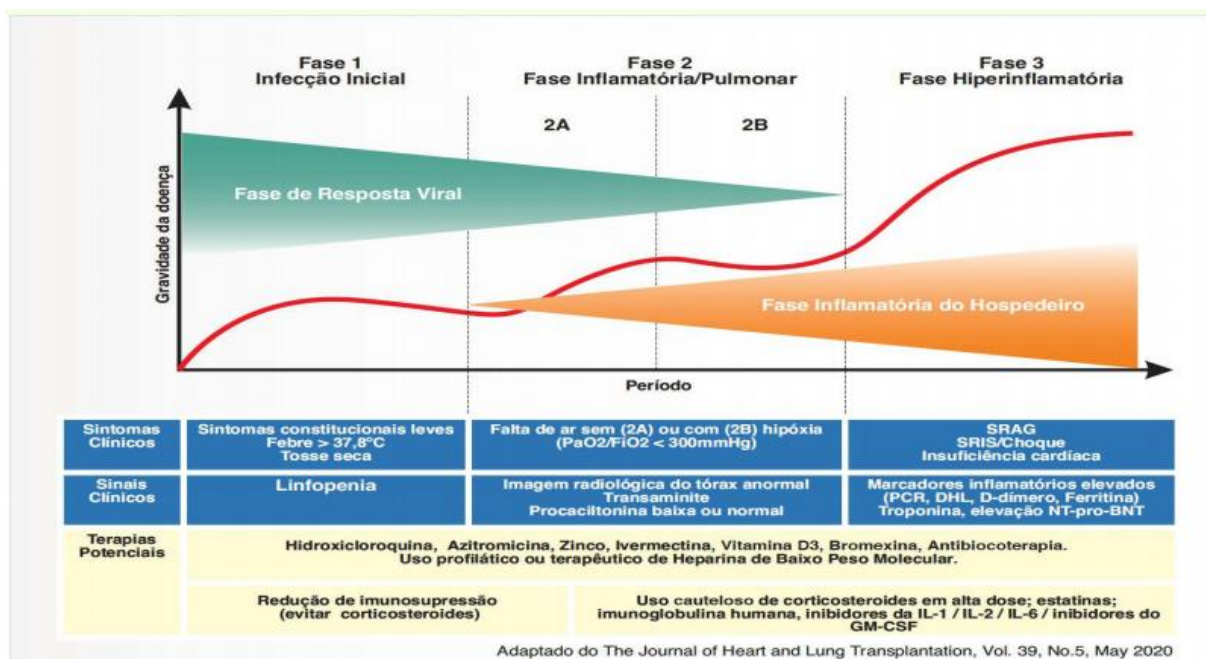


Figura 1: Classificação dos estados de doença COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra três fases da progressão da doença COVID-19, com sinais, sintomas e possíveis terapias específicas de cada fase. SRAG, síndrome do desconforto respiratório agudo; PCR, proteína C reativa; DHL, desidrogenase láctica; NT-proBNP, peptídeo natriurético do tipo B do terminal N; SRIS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

FONTE: Siddiqi & Mehra MR., 2020.

2.1. Estágio I (leve) - infecção precoce (até 5º dia)

O estágio inicial ocorre no momento da inoculação e início do estabelecimento da doença. Para a maioria das pessoas, isso envolve um período de incubação associado a sintomas leves e frequentemente inespecíficos, como mal-estar, febre e tosse seca. Durante esse período, o SARS-CoV-2 se multiplica e estabelece residência no hospedeiro, principalmente com foco no sistema respiratório. Semelhante ao seu parente mais antigo, o

SARS-CoV (responsável pelo surto de SARS de 2002-2003), o SARS-CoV-2 liga-se ao seu alvo usando o receptor da enzima 2 de conversão da angiotensina em células humanas.¹⁶

Esses receptores estão abundantemente presentes no pulmão humano, no epitélio do intestino delgado e no endotélio vascular. Como resultado do método de transmissão aerotransportado e da afinidade pelos receptores pulmonares da enzima conversora da angiotensina 2, a infecção geralmente se apresenta com sintomas respiratórios e sistêmicos leves¹⁷. O diagnóstico nesta fase inclui reação em cadeia da polimerase da amostra respiratória (teste swab RT-PCR para SARS-CoV-2) conforme Nota Técnica nº 6 do COE Saúde de Porto Seguro, ou critérios clínicos utilizando o escore para diagnóstico. Nessa fase da doença, exames clínicos e/ou imagem devem ser solicitados apenas para casos de pacientes com condições e fatores de risco a serem considerados para possíveis complicações da COVID-19, conforme descrito no quadro 2. Em pacientes que conseguem manter o vírus limitado a este estágio do COVID-19, o prognóstico e a recuperação são excelentes.

2.2. Estágio II (moderado) - envolvimento pulmonar (IIa) sem hipóxia e (IIb) com hipóxia (do 5º ao 7º dia)

No segundo estágio da doença estabelecida, a norma é a multiplicação viral e a inflamação localizada no pulmão. Durante esta fase, os pacientes desenvolvem uma pneumonia viral, com tosse, febre e, possivelmente, hipóxia (definida como $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mm Hg – essa relação é identificada pelo exame de gasometria arterial). A imagem da tomografia computadorizada (TC) do tórax revela infiltrados bilaterais ou opacidades em vidro fosco. Os exames de sangue revelam piora da linfopenia juntamente com elevação da transaminases. Os marcadores de inflamação sistêmica podem estar elevados, mas não de forma notável. É neste estágio que a maioria dos pacientes com COVID-19 tendem a ser hospitalizados para observação e tratamento cuidadosos, especialmente se com necessidade de oxigênio ou sinais clínicos evidentes de hipoxemia silenciosa (apatia intensa, taquipnéia com

¹⁶ Siddiqi HK, Mehra MR. Doença por COVID-19 em estados nativos e imunossuprimidos: uma proposta de estadiamento clínico-terapêutico. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405-407. doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012.

¹⁷ Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Reconhecimento do receptor pelo novo coronavírus de Wuhan: uma análise baseada em estudos estruturais de uma década de coronavírus SARS. *J Virol*. 2020; 94 e00127-20.

saturação de O₂ preservada etc) ¹⁸. Após o sexto dia do início dos sintomas, mesmo sem hipóxia, o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 deve ser indicado, com a dose prescrita de acordo com os marcadores inflamatórios e extensão de comprometimento pulmonar (pela TC tórax).

No entanto, se ocorrer hipóxia, é provável que os pacientes evoluam para a necessidade de ventilação mecânica e, nessa situação, acreditamos que o uso de terapia anti-inflamatória, como os corticosteroides, pode ser útil e criteriosamente empregada. Portanto, a doença no Estágio II deve ser subdividida em Estágio IIa (sem hipóxia) e Estágio IIb (com hipóxia) ¹⁹.

2.3. Estágio III (grave) - Hiperinflamação sistêmica: (a partir do 10º dia)

Uma minoria de pacientes com COVID-19 fará a transição para o terceiro e mais grave estágio da doença, que se manifesta como uma síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar. Nesse estágio, os marcadores de inflamação sistêmica estão elevados. A infecção por COVID-19 resulta em uma diminuição nas contagens de células T auxiliares, supressoras e regulatórias ²⁰.

Estudos revelaram que citocinas inflamatórias e biomarcadores como IL-2, IL-6, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína inflamatória de macrófagos 1- α , fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa, ferritina e D-dímero são significativamente elevados nos pacientes com doença mais grave ²¹. Os marcadores inflamatórios disponíveis na rede pública e privada no município de Porto Seguro são PCR, ferritina, D-dímero, além de LDH.

¹⁸ Siddiqi HK, Mehra MR. Doença por COVID-19 em estados nativos e imunossuprimidos: uma proposta de estadiamento clínico-terapêutico. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405-407. doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012.

¹⁹ Russell CD, Millar JE, Baillie JK. A evidência clínica não apóia o tratamento com corticosteroides para lesão pulmonar em 2019-nCoV. *Lanceta*. 2020; 395 : 473–475.

²⁰ Siddiqi HK, Mehra MR. Doença por COVID-19 em estados nativos e imunossuprimidos: uma proposta de estadiamento clínico-terapêutico. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405-407. doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012.

²¹ Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Desregulação da resposta imune em pacientes com COVID-19 em Wuhan, China [e-pub antes da impressão]. *Clin Infect Dis* doi: 10.1093 / cid / ciaa248.

A troponina e o peptídeo natriurético do tipo pro-B do terminal N também podem estar elevados. Uma forma semelhante à linfo-histiocitose hemofagocítica secundária pode ocorrer em pacientes neste estágio avançado da doença ²².

Nesse estágio, são perceptíveis choque, vasoplegia, insuficiência respiratória e até mesmo colapso cardiopulmonar. O envolvimento sistêmico de órgãos, até mesmo miocardite, se manifestaria durante esse estágio. A terapia sob medida no Estágio III depende do uso de agentes imunomoduladores para reduzir a inflamação sistêmica antes que resulte em disfunção multiorgânica. Nesta fase, o uso de corticosteroides pode ser justificado em conjunto com o uso de inibidores de citocinas. A imunoglobulina intravenosa também pode desempenhar um papel na modulação de um sistema imunológico que está em um estado hiperinflamatório. Em geral, o prognóstico e a recuperação desse estágio crítico da doença são ruins, e o rápido reconhecimento e implantação dessa terapia podem ter o maior rendimento ²³.

Sugestão de leitura de texto sobre o estadiamento clínico-terapêutico: Siddiqi HK, Mehra MR. Doença por COVID-19 em estados nativos e imunossuprimidos: uma proposta de estadiamento clínico-terapêutico. *J Heart Lung Transplant* . 2020; 39 (5): 405-407. doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012.. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.

²² Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Fatores de risco associados à síndrome do desconforto respiratório agudo e morte em pacientes com pneumonia coronavírus 2019 em Wuhan, China [e-pub ahead of print]. *JAMA Intern Med* doi: 10.1001 / jamainternmed.2020.0994.

²³ Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: considere síndromes de tempestade de citocinas e imunossupressão [e-pub antes da impressão]. *Lancet* doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0, Acessado em 15 de março de 2020.

3. CLASSIFICAÇÃO DE SINAIS CLINICOS E SINTOMAS POR FASES

CLASSIFICAÇÃO SUGERIDA DE SINAIS CLINICOS E SINTOMAS POR FASES	
FASE VIRAL (até 5° DIA)	<p>- Sinais clínicos comuns: Anosmia – disosmia – hiposmia – ageusia – digeusia – coriza – odinofagia – diarreia - dor abdominal - febre referida – mialgia – tosse – fadiga – cefaleia.</p> <p>- Sinais vitais comuns: FR \leq 20 irpm - FC \leq 90 bpm - níveis pressóricos normais - elevação transitória - Saturação \geq 95% em ar ambiente.</p>
FASE INFLAMATORIA IIA (5° A 7° DIA)	<p>- Sinais clínicos comuns: Persistência de qualquer sintoma após 5 dias de inicio de sintomas - tosse persistente - febre persistente diária - piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 - piora da adinamia – prostração – hiporexia – diarreia.</p> <p>- Sinais vitais comuns: FR \leq 20 irpm – FC \geq 90 bpm - níveis pressóricos normais - Saturação \geq 95% em ar ambiente.</p>
FASE INFLAMATORIA IIB (Acima do 10° DIA)	<p>- Sinais clínicos comuns: Taquipnéia - necessidade de uso de oxigênio suplementar - Dispneia - desconforto respiratório - Pressão persistente no tórax .</p> <p>- Sinais vitais comuns FR \geq 24 irpm - Saturação de O₂ \leq 94% - FC \geq 100 bpm - Coloração azulada de lábios ou rosto e/ou extremidades periféricas - Sudorese fria.</p>

Fonte: Adaptação – Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, 2020. E classificação Siddiqi & Mehra MR., 2020.

4. CRITÉRIOS PARA ESTABELEECER O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA COVID-19

Os critérios para estabelecimento do diagnóstico da doença Covid-19 seguirá as orientações da Nota Técnica nº 6 do COE Saúde de Porto Seguro, que dispõe sobre a definição de casos, notificação, investigação e critérios para coleta de material biológico, sendo:

- **POR CRITÉRIO CLÍNICO:** caso de Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associado a **anosmia** (disfunção olfativa) **OU** **ageusia** (disfunção gustatória) aguda sem outra causa pregressa.

- **POR CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO:** Caso de SG ou SRAG com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com caso confirmado para COVID-19.

- **POR CRITÉRIO CLÍNICO-IMAGEM:** caso de SG ou SRAG ou óbito por SRAG que não foi possível confirmar por critério laboratorial E que apresente pelo menos uma (1) das seguintes alterações tomográficas:
 - **OPACIDADE EM VIDRO FOSCO** periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”), **OU**
 - **OPACIDADE EM VIDRO FOSCO** multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”), **OU**
 - **SINAL DE HALO REVERSO** ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença).

- **POR CRITÉRIO LABORATORIAL:** Caso de SG ou SRAG com teste de:
 - **BIOLOGIA MOLECULAR:** resultado **DETECTÁVEL** para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-qPCR em tempo real.

 - **IMUNOLÓGICO:** resultado **REAGENTE** para IgM, IgA e/ou IgG* realizado pelos seguintes métodos:
 - Ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA);

- Imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos;
- Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (ECLIA).

- **PESQUISA DE ANTÍGENO:** resultado **REAGENTE** para SARS-CoV-2 pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno.

Observação: *Considerar o resultado IgG reagente como critério laboratorial confirmatório somente em indivíduos sem diagnóstico laboratorial anterior para COVID-19.

➤ **POR CRITÉRIO LABORATORIAL EM INDIVÍDUO ASSINTOMÁTICO:**

Indivíduo ASSINTOMÁTICO com resultado de exame:

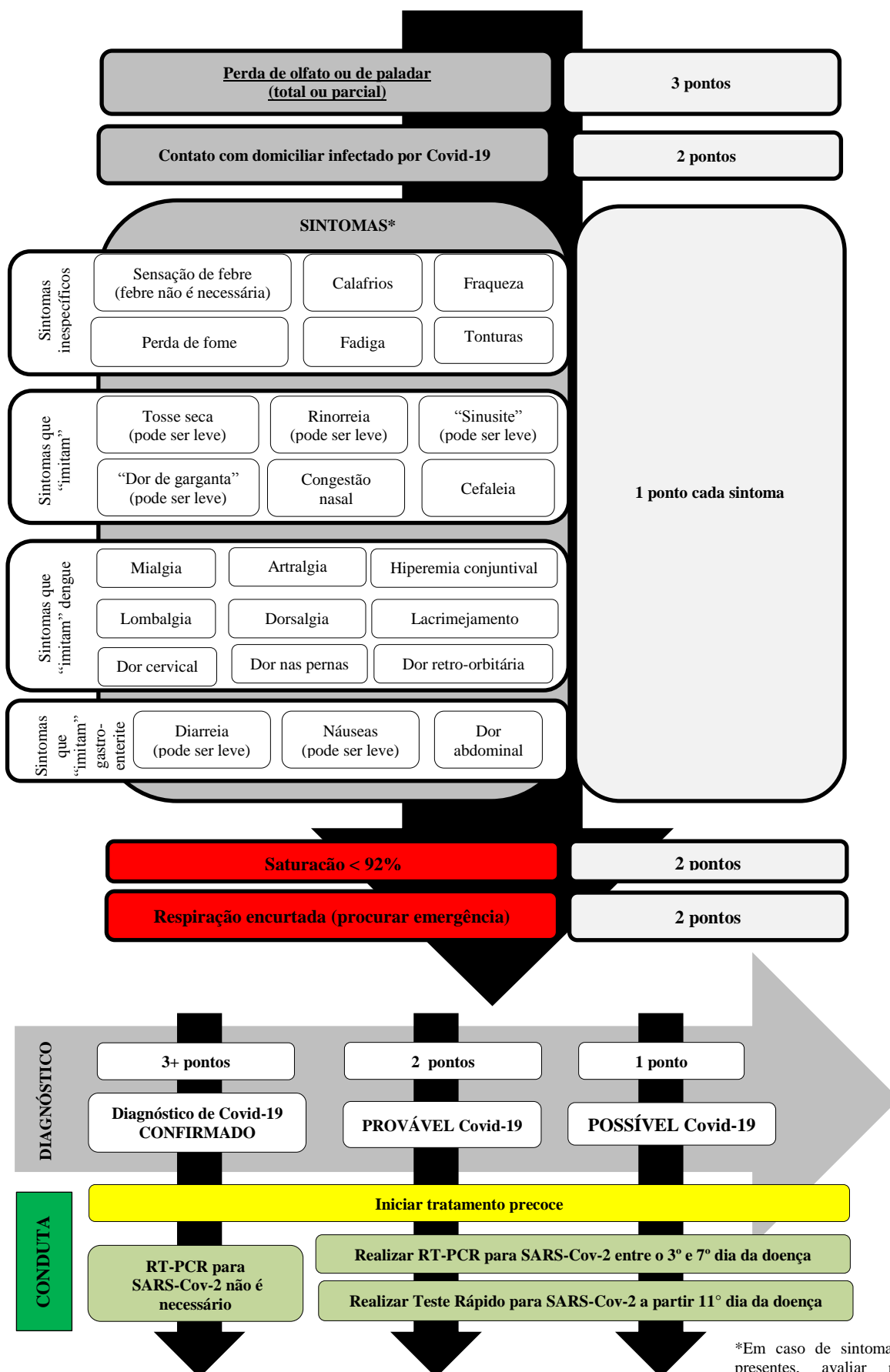
- **BIOLOGIA MOLECULAR:** resultado **DETECTÁVEL** para SARS-CoV-2 realizado pelo método RT-qPCR em tempo real.

- **PESQUISA DE ANTÍGENO:** resultado **REAGENTE** para SARS-CoV-2 pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno.

Atenção:

O critério utilizado para diagnóstico da doença Covid-19 fica sob a responsabilidade do profissional médico durante o atendimento. A **NOTIFICAÇÃO DO CASO** suspeito deve sempre ser garantida pelos serviços que atendem o paciente com preenchimento da ficha de notificação específica e lançamento no e-SUS no mesmo turno de trabalho ou no máximo no turno subsequente.

5. ESCORE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA COVID-19



Fonte: Adaptação de AndroCov Clinical COVID diagnosis.

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA POR FASES

Início precoce de esquemas terapêuticos para pacientes com diagnóstico presumido ou confirmado de infecção pelo COVID-19, conforme orientação abaixo:

6.1 ADULTO:

Quadro 1 - Orientação para prescrição farmacológica para pacientes ADULTOS com caso suspeito ou confirmado da covid-19, de acordo com a classificação dos sinais clínicos, sintomas, sinais vitais e fase da doença.

FASE I – (replicação viral) <i>Evolução até 5 dias</i>
<p>Tratamento deve ser <u>iniciado nos primeiros dias de sintomas</u>, sempre na primeira suspeita clínica o mais rápido possível, enquanto existir vírus (até 12 dias do início dos sintomas). Os resultados clínicos são melhores para os casos com início precoce com redução dos sintomas e complicações.</p> <p>Pilares do tratamento: Reduzir carga viral (mínimo de 3 opções de medicamentos e zinco) e suplementar vitaminas relacionadas com o melhor desfecho.</p> <p>Prescrição farmacológica:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ivermectina 6 mg - 1 comp. a cada 30kg/peso/dia (máximo de 4 comp) por 3 dias, com a refeição + Azitromicina 500 mg, 1 comp., via oral, uma vez ao dia, por 5 dias + Sulfato de Hidroxicloroquina 400mg (D1: 1 comp 12/12h; D2 ao D5: 1 comp 24/24h)/Cloroquina 150mg (D1: 3 comp 12/12h; D2 a D5: 3 comp 24/24h) + Zinco 100 mg quelato ou Zinco 20 mg elementar, 1 comp. nas refeições, duas vezes ao dia, por 10 dias. <p style="text-align: center;">OU</p> <ol style="list-style-type: none">2. Nitazoxanida* 500mg, 1 comp. via oral de 8/8h por 6 dias + Azitromicina 500mg, 1 comp. via oral, uma vez ao dia, por 5 dias + Sulfato de Hidroxicloroquina 400mg (D1: 1 comp 12/12h; D2 ao D5: 1 comp 24/24h)/Cloroquina 150mg (D1: 3 comp 12/12h; D2 a D5: 3 comp 24/24h) + Zinco 100 mg quelato ou Zinco 20 mg elementar, 1 comp. nas refeições, duas vezes ao dia, por 10 dias.3. Suplementação de vitaminas: Vitamina D, 50.000 UI/semanal por 4 semanas ou

10.000UI, 1 comp., ao dia por 4 semanas e monitorar a dosagem sérica para reposição conforme nível sérico + Vitamina C 1 g, 2x ao dia por 10 dias.

ATENÇÃO: Recomenda-se realização de anticoagulação profilática (enoxaparina 40mg, uma vez ao dia – mínimo de 5 dias, até resolução do COVID-19 para pacientes de alto risco de eventos tromboembólicos (gestantes, doenças crônicas, passado de tromboembolismo, trombofilias – descritos no quadro 2) e/ou D- Dímero alterado. A dose da enoxaparina deve ser ajustada baseado na extensão da doença pulmonar e no valor dos marcadores tromboembólicos (D-dímero e fibrinogenio), realizar duas vezes durante o período da doença.

FASE II A

Final da replicação – início da inflamação - Evolução 5 a 7 dias

Pilares do tratamento: 1- reduzir carga viral; 2- reduzir atividade inflamatória; 3 – tratar infecção secundária se critério clínico e laboratorial; 4 - suplementar vitaminas; 5- prevenção de eventos embólicos; 6 – melhora dos sintomas de tosse.

Prescrição farmacológica (caso o paciente não tenha iniciado o tratamento de FASE 1, deverá receber também as medicações do item 1):

1- Ivermectina 6mg, 1 comp. a cada 30kg peso, máximo de 4 comp., por 3 dias (pode ser estendido até 7 dias) + **Azitromicina 500mg**, 1 comp., via oral, uma vez ao dia por 5 dias (repetir se já fez uso, podendo se estender até 10 dias) + **Sulfato de Hidroxicloroquina 400mg** (D1: 1 comp 12/12h; D2 ao D5: 1 comp 24/24h)/ **Cloroquina 150mg** (D1: 3 comp 12/12h; D2 a D5: 3 comp 24/24h) + **Zinco 100 mg quelato ou Zinco 20 mg elementar**, 1 comp. nas refeições, duas vezes ao dia, por 10 dias.

ATENÇÃO: As medicações da Fase 2 (corticoide, anticoagulante e colchicina) podem se sobrepor as medicações da Fase 1 (medicações com ação antiviral, em caso de tratamento medicamentoso tardio). O corticoide deverá ser iniciado a partir do 6º dia.

2- Prednisona ou prednisolona: 1 a 2mg/Kg peso por 1 a 2 dias seguido de **0,5mg/Kg peso** do 3º ao 5º dia somente após o sexto dia do início dos sintomas. (Esquema sugerido para pacientes 60kg: 80mg no primeiro dia e 40mg do segundo ao quinto dia), podendo variar a dosagem conforme o peso.

Para casos muito sintomáticos na fase inflamatória, pode-se prescrever **dexametasona 0,1 a 0,2mg/kg/dose a cada 12 ou 24 h, venosa** por 5 dias consecutivos em regime ambulatorial, seguidas de reavaliações médicas a cada 48h, podendo reduzir a dose após melhora clínica. Recomenda-se diluição em 250 a 500ml SF 0,9% e infusão em 1 hora para evitar efeitos colaterais.

- 3- Colchicina 0,5mg - 1 comp 8/8h** por 5 dias e manter **1 comp. 12/12h** por mais 5 ou 10 dias, especialmente para os casos com acometimento pulmonar e elevação dos marcadores inflamatórios.
- 4- Enoxaparina 40mg (dose profilática)** 1 ampola no subcutâneo a cada 24h por mínimo de 5 dias, seguido de rivoraxabana (xarelto) 10 a 20mg ao dia, por 30 a 180 dias, dependendo do quadro clínico, das comorbidades, da extensão pulmonar de acometimento à tomografia de tórax e da dosagem dos marcadores trombogênicos (D- dímero e fibrinogênio). A enoxaparina, 1mg/kg (dose terapêutica), deverá ser 12/12h se D – dímero maior que 1000, sendo mantidas as doses conforme evolução clínica/laboratorial até sua redução para níveis inferiores a 1000.
- 5- Salbutamol 100mcg**, 4 jatos 4 a 6 horas, sempre com espaçador em caso de tosse e até sua melhora.
- 6- O2** – oxigenoterapia por cateter nasal baixo fluxo se saturação $\leq 94\%$, objetivando manter níveis de saturação $\geq 95\%$. A oferta de O2 deve ser por máscara não reinalante em caso de necessidade de O2 superior a 5l/min.

FASE II – B EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO (Evolução de 7 a 10 dias, em média)

Pilares do tratamento: 1 - reduzir carga viral; 2- reduzir atividade inflamatória; 3 – tratar infecção secundária se critério clínico e laboratorial; 4 – suplementação de vitaminas; 5 - prevenção de eventos embólicos; 6 – melhora dos sintomas de tosse; 7 – tratar hipóxia silenciosa.

ATENÇÃO: Considerando a presença de vírus em até 12 dias do início de sintomas, o tratamento medicamentoso antiviral esta recomendado em todas as fases da doença.

Prescrição farmacológica (caso o paciente não tenha iniciado o tratamento de FASE 1, deverá receber também as medicações do item 1):

1. **Ivermectina** 6mg, 1 comp. a cada 30kg peso, máximo de 4 comp., por 3 dias (pode ser estendido ate 7 dias) + **Azitromicina** 500mg, 1 comp., via oral, uma vez ao dia por 5 dias (repetir se já fez uso, podendo se estender até 10 dias) + **Sulfato de Hidroxicloroquina** 400mg (D1: 1 comp 12/12h; D2 ao D5: 1 comp 24/24h)/ **Cloroquina** 150mg (D1: 3 comp 12/12h; D2 a D5: 3 comp 24/24h) + **Zinco** 100 mg quelato **ou** Zinco 20 mg elementar, 1 comp. nas refeições, duas vezes ao dia, por 10 dias.

ATENÇÃO: As medicações da Fase 2 (corticoide, anticoagulante e colchicina) podem se sobrepor as medicações da Fase 1 (medicações com ação antiviral, em caso, de tratamento medicamentoso tardio). O corticoide deverá ser iniciado a partir do 6º dia.

2. Considerar associar **Metilprednisolona** 80 a 125mg, endovenoso, a cada 12 ou 24 h por 3 a 5 dias para casos com nítida atividade inflamatória (laboratorial com elevação de marcadores) e/ou clínica com piora da ausculta pulmonar e/ou necessidade de O2 suplementar na evolução da doença. **Ou** pode-se usar **dexametasona venosa** (ampola 4mg/2,5ml = 10mg / ampola) na dose de 0,1 a 0,2mg /kg/dose por 5 ou mais dias. As doses são variadas na literatura científica sobre a COVID-19, porem é consenso que a dose deve ser elevada por curto período de tempo, considerando a tempestade citoquímica. (Ex: paciente com 80kg: recomenda-se 1 a 2 dias de dose de dexametasona 2 ampolas 12/12h(40mg) seguido de 1 ampola de 12/12h(20mg) por 1 a 2 dias e seguido de 1 ampola pela manhã (10mg), totalizando 5 dias. **O tempo e a dose de corticóide devem estar baseados na evolução clínica, laboratorial de cada caso COVID-19 com avaliações sistemáticas a beira leito.**
3. Associar **colchicina 0.5mg 1 comp 8/8h por 5 dias e prosseguir 1 comp 12/12h por mais 10 dias**, potente anti-inflamatório na COVID-19.
4. Associar esquema **amplo** de antibiótico considerando a infecção bacteriana por múltiplos germes (flora polimicrobiana); **Ceftriaxona** 1g, endovenoso, 12/12h associado a **claritromicina ou azitromicina**. Em caso de boca séptica, associar a **clindamicina, em esquema triplíce**, para os casos com sinais de comprometimento

pulmonar visível na tomografia e/ou elevação dos marcadores inflamatórios, O tempo de tratamento pode ser prosseguido com o ciclo oral de ATB (amoxicilina com clavulanato 500/125mg, 1 comp., oral, de 8/8h 10 a 14 dias, associado a azitromicina 1 comp. a cada 24h por mais 5 dias/ claritromicina 500mg 1 comp 12/12h por 7 a 10 dias **ou** Levofloxacino 750mg, 1 comp., a cada 24h de 10 a 14 dias).

5. **Vitamina C** 1g, duas vezes ao dia por 10 dias + **Vitamina D** 50.000UI, 1 comp. semanal por 4 semanas ou 10.000 UI, 1 comp. diário por 4 semanas.
6. **Enoxaparina:** dose 2mg/kg peso por dia, via subcutâneo 12/12h, enquanto permanecer a fase inflamatória. Redução de dose em 50% para ClCr menor que 30(clearance de creatinina).
7. **Salbutamol** 100mcg, 4 jatos 4/4horas, sempre com espaçador em caso de tosse e até melhora do sintoma.
8. **Alenia (fumarato de formoterol + budesonida 12/400mcg) 1 capsula aspirada 12/12h, em caso de tosse persistente ou doença pulmonar pré-existente.**
9. **O2** – oxigenoterapia por cateter nasal baixo fluxo se saturação $\leq 94\%$, objetivando manter níveis de saturação $\geq 95\%$. A oferta de O2 deve ser por máscara não reinalante em caso de necessidade de O2 superior a 5l/min.

CASOS GRAVES

(Comum em evoluções acima de 8 dias e sem abordagem terapêutica precoce)

Sinais e Sintomas: Palidez cutânea, sudorese fria, crepitações pulmonares, adinamia intensa, tosse persistente, fala entrecortada, podendo ou não ter febre, além da piora do estado geral e prostração. Relato de síncope, confusão mental, lipotimia.

Sinais Vitais: FR ≥ 30 irpm e Saturação $<94\%$, mesmo em uso de oxigenioterapia, taquicardia FC ≥ 100 bpm.

Exames complementares: **seriar exames a cada 48h:** hemograma, PCR, VHS, ferritina, LDH, ureia, creatinina, Na, K, Mg, Cálcio, albumina, CK total, CK MB, troponina, TGO, TGP, GGT, FA, coagulograma. Considerar gasometria (fluxo definido com os diretores médicos).

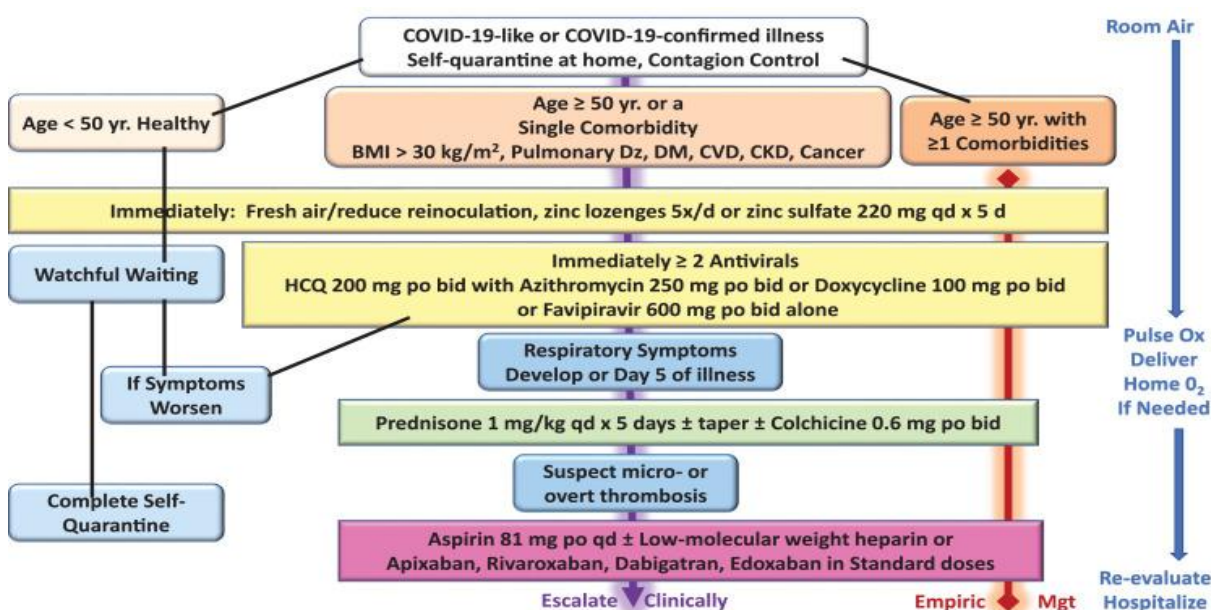
Raio x tórax: comumente alterado com consolidações bibasais, pouco esclarecedor para COVID-19.

TC de tórax: típicos infiltrados “vidro fosco” com extensão superior a 50%, associados a consolidações pulmonares, atelectasias e/ou derrame pleural.

ECG: monitorar ritmo, alterações inespecíficas podendo estar presente junto de elevação de troponina e CK/CK MB na miocardite viral.

- 1- Manter todos os cuidados recomendados na fase IIB
- 2- Garantir oferta adequada de O2 por máscara não reinalante para garantir saturação de O2 $\geq 95\%$;
- 3- Garantir ventilação não invasiva em “cápsula proteção” com a equipe de fisioterapia de acordo com a necessidade clínica de cada caso;
- 4- Preencher relatório do SUREM (sistema regulação de leitos hospitalares) e contato direto com o diretor técnico médico da unidade responsável pelo cuidado deste paciente para agilizar a transferência para leito UTI;
- 5- Proceder a intubação orotraqueal garantindo a segurança de toda equipe e do próprio profissional, conforme diretrizes do MS se houver falência de tratamento;
- 6- Manejo do paciente crítico em leito de terapia intensiva conforme protocolos de cada instituição, até a transferência para leito específico.

Fonte: Adaptação – Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, 2020.



FONTE: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.07.003>.

O médico deve orientar, esclarecer os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento/procedimento, sendo necessária também a vontade declarada do paciente **com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em anexo**, conforme orientação do Ministério da Saúde e Conselho Federal de Medicina.

Quadro 2 – Condições e fatores de risco a serem considerados para possíveis complicações da Covid-19.

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Tabagismo;
- Obesidade;
- Miocardiopatias de diferentes etiologias (insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica etc.);
- Hipertensão arterial;
- Pneumopatias graves ou descompensados (asma moderada/grave, DPOC);
- Imunodepressão e imunossupressão;
- Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- Diabetes melito, conforme juízo clínico;
- Doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica;
- Neoplasia maligna (exceto câncer não melanótico de pele);
- Algumas doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme e talassemia);
- Gestação.

FONTE: Guia de Vigilância Epidemiológica – Ministério da Saúde, 2020.

6.2 PEDIATRIA:

Quadro 3 - Orientação para prescrição farmacológica para pacientes PEDIÁTRICOS com caso suspeito ou confirmado da covid-19, de acordo com a classificação dos sinais clínicos, sintomas, sinais vitais e fase da doença.

FASE I – (replicação viral) <i>Evolução até 5 dias</i>
Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.
Prescrição farmacológica: Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300

mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia

OU

Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia

FASE 2 (IIa e IIb)

Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.

Prescrição farmacológica:

Cloroquina base 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia.

OU

Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia.

ATENÇÃO: Afastar outras causas de gravidade; Avaliar presença de coinfeção bacteriana; Considerar realização de TC e exames laboratoriais; e Avaliar necessidade de internação.

CASOS GRAVES

Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Prescrição farmacológica:

Cloroquina base 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia.

OU

Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia.

Fonte: Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, 2020.

- **Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19):**

• **Definição de caso provável segundo a OMS:** Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias + Dois (2) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou 13 anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19.

6.3 GESTANTES

Quadro 4 - Orientação para prescrição farmacológica para GESTANTES com caso suspeito ou confirmado da covid-19, de acordo com a classificação dos sinais clínicos, sintomas, sinais vitais e fase da doença.

FASE I – (replicação viral) <i>Evolução até 5 dias</i>
Prescrição farmacológica: Difosfato de cloroquina = D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) = D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina = 500mg 1x ao dia, durante 5 dias.
FASE 2 (IIa e IIb)
Prescrição farmacológica: Difosfato de cloroquina = D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) = D2 ao D5: 500

mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias.

ATENÇÃO: Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP); Avaliar presença de infecção bacteriana; Considerar realização de TC e exames laboratoriais; Avaliar necessidade de internação; Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino; Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos); Via de parto por indicação obstétrica.

CASOS GRAVES

Internação hospitalar: afastar outras causas de gravidade; avaliar presença de infecção bacteriana; considerar imunoglobina humana; considerar anticoagulação; considerar pulsoterapia com corticóide; considerar uso de corticoide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais; se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta).

Prescrição farmacológica:

Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias

Fonte: Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, 2020.

7. RECOMENDAÇÕES PARA O CUIDADO DO PACIENTE SUSPEITO/CONFIRMADO COVID-19

- O atendimento médico deverá ser o mais rápido possível nos primeiros sintomas com início do tratamento precoce, sendo necessário avaliar comorbidades, fatores de risco para evolução desfavorável e proposta de retornos sistemáticos baseados nestes fatores;
- Questionar no primeiro atendimento quantos contatos íntimos o caso suspeito possui e se já tem algum sintoma. Em caso negativo, todos devem receber o **Tratamento de Profilaxia Pós – Exposição:**

- Notificação imediata para vigilância epidemiológica, devendo o médico registrar “NOTIFICAR” na ficha de atendimento médico do paciente para registro no sistema e-SUS pelo enfermeiro ou profissional treinado da unidade;
- **O retorno deve ser a cada 48h para casos com comorbidades (quadro 2), idosos, ou já admitidos tardios (além de 5 dias de sintomas)** para associação das medicações de fase inflamatória nos prazos corretos. Lembrando que corticoide deve ser associado a partir do sexto dia de início dos sintomas;
- **Todos os casos devem ser reavaliados no sexto dia do início dos sintomas** pelo início presumido da fase inflamatória da doença, devendo realizar a tomografia computadorizada de tórax (fluxo definido com a gerência de regulação) além de marcadores sanguíneos para estadiamento dos fatores prognósticos (LDH, hemograma, PCR, D-dímero, TGO, TGP, pelo menos);
- A ficha do paciente atendido deve ser arquivada para ser utilizada pela equipe assistencial nos seus retornos até sua alta.

8. PROFILAXIA

8.1. Pré-Exposição

RISCO DE EXPOSIÇÃO VIRAL	PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA SUGERIDA
<p>Risco Moderado/Elevado de Adoecimento (profissionais de saúde e educação, do transporte público, do turismo e etc)</p>	Hidroxicloroquina 400mg (1º dia: 1 comp. 12/12h; e após, 01 comp. por semana).
	<u>Ivermectina</u> 6mg - 1 comp. a cada 30kg/peso/dia (máximo de 4 comp.) por 3 dias, com a refeição – repetir a cada 15 dias.
	Zinco 100mg quelato ou Zinco 20mg elementar, 1 comp. na refeição, 1 x por dia.
	Vitamina D 50.000 UI, 1 comp. por semana, durante 04 semanas e manter 10.000 UI por semana.
<p>Risco Baixo de Adoecimento</p>	<u>Ivermectina</u> 6mg - 1 comp. a cada 30kg/peso/dia (máximo de 4 comp.) por 2 dias, com a refeição – repetir a cada 15 dias.
	Zinco 100mg quelato ou Zinco 20mg elementar, 1 comp. na refeição, 1 x por dia.
	Vitamina D 50.000 UI, 1 comp. por semana, durante 04 semanas e manter 10.000 UI por semana.

FONTE: <https://c19study.com>.

8.2. Pós-Exposição

Profilaxia Pós – Exposição	<u>Ivermectina</u> 6 mg - 1 comp. a cada 30kg/peso/dia (máximo de 4 comp.) por 3 dias, com a refeição
	Zinco 100mg quelato ou Zinco 20mg elementar, 1 comp. nas refeições, 2 x por 10 dias.
	vitamina D 50.000 UI, 1 comp. por semana, durante 04 semanas.

FONTE: <https://c19study.com>.

Atenção: Em caso de algum paciente evoluir com sintomas sugestivos de Covid, deve ser orientado a comparecer à “Unidade de Referência COVID” para avaliação médica e manejo, conforme protocolo do tratamento precoce.

OBSERVAÇÕES:

1. O **uso das medicações** está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico mantendo o princípio do tratamento precoce em todas as fases da doença;
2. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de **confirmação laboratorial** e estadiamento radiológico;
3. São **contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina**: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia gravis.
4. Não há necessidade de **ajuste da dose de hidroxicloroquina** para insuficiência hepática. Apenas na insuficiência renal dialítica (taxa de filtração glomerular menor que 15) a dose de Hidroxicloroquina/cloroquina deve ser em 50% da dose habitual; Deve-se evitar nitazoxanida na insuficiência hepática;
5. Não coadministrar **hidroxicloroquina** com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com digoxina(monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatrana (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.
6. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade, considerar **anticoagulação e pulsoterapia (5 dias) com corticoide**, conforme protocolo.

7. Garantir o uso de anticoagulantes para todos os casos que evoluírem para forma IIA durante o tempo da COVID-19 e manter uso por tempo prolongado a depender dos fatores de risco e comorbidades do paciente.
8. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar **anticoagulação profilática** se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a tomografia computadorizada do tórax.
9. Investigar e tratar anemia;
10. Deve-se proceder o preenchimento do **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para uso da hidroxicloroquina/cloroquina**, deixando claro o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento/procedimento e que deve ser observada, monitorada e registrada a evolução da doença, conforme recomendação do CFM;
11. Os pacientes devem ser orientados a retornar na mesma **Unidade de Referência COVID** do seu primeiro atendimento ou manterem as suas reavaliações em uma das unidades de referência COVID para acompanhamento da doença até sua alta médica. A doença COVID tem evolução silenciosa;
12. Toda **piora do quadro clínico** do paciente e do padrão respiratório, com desconforto e/ou aumento de frequência respiratória ($FR \geq 24$ irpm) e/ou retorno da febre, especialmente a partir do 5º dia dos sintomas da doença COVID-19, devem ser seguidas de avaliação médica imediata para adequadas alterações da proposta terapêutica, conforme este protocolo.
13. O **período crítico** da doença COVID -19 é descrito entre o 6º e o 11º dia, período mais frequente de complicações e necessidade de suporte ventilatório mecânico.

REFERÊNCIAS

ALAM et al., European Journal of Medical and Health Sciences, doi: 10.24018 / ejmed.2020.2.6.599 , Ivermectina como profilaxia pré-exposição para COVID-19 entre profissionais de saúde em um hospital terciário selecionado em Dhaka - um estudo observacional , <https://ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>.

ANTONIO, M. V. do N.; IMPERADOR, C. H. L.; JUNIOR, C. R. E.; CHUNG, M. C.; BOSQUESIL, P. L. Tempestade de citocinas na COVID-19. Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP; 2 Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, SP.

BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Nota Técnica nº 54 – Orientações sobre critérios de confirmação de doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). Publicado em 10 de maio de 2020.

Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina nº 4/2020, de 16 de abril de 2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e Hidroxicloroquina. Publicado em 23 de abril de 2020.

CADEGIANI, FA; ZIMERMAN, RA; CAMPELLO, de Souza B; MCCOY J; PEREIRA E COSTA, RA; WAMBIER, G.C; GOREN, A. The AndroCoV Clinical Scoring for COVID-19 Diagnosis: A Prompt, Feasible, Costless, and Highly Sensitive Diagnostic Tool for COVID-19 Based on a 1757-Patient Cohort. Cureus. 2021 Jan 7;13(1):e12565. doi: 10.7759/cureus.12565. PMID: 33437562; PMCID: PMC7793341.

CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>.

CALY, L; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. O medicamento aprovado pela FDA ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 in

vitro. Antiviral Res. Junho de 2020; 178: 104787. doi: 10.1016 / j.antiviral.2020.104787. Epub 2020, 3 de abril.

CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>.

Dong Ji et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. (In Press). Clinical Infectious Disease. 2020.

DONOGHUE M., HSIEH F., BARONAS E., GODBOUT K., GOSSELIN M., STAGLIANO N. Uma nova carboxipeptidase relacionada com a enzima de conversão da angiotensina (ACE2) converte a angiotensina I em angiotensina 1-9. Circ Res. 2000; 87 : E1 – E9. doi: 10.1161 / 01.res.87.5.e1.

Early Treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Million M et al. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020.

GLOWACKA I., Bertram S., HERZOG P., PFEFFERLE S., STEFFEN I., MUENCH MO Differential downregulation of ACE2 by the spike protein of graves Aguda respirator syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. J Virol. 2010; 84 : 1198–1205. doi: 10.1128 / JVI.01248-09.

GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU Y.; LIANG W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056 / NEJMoa2002032.

HAGA, S.; YAMAMOTO, N.; NAKAI-MURAKAMI, C.; OSAWA, Y.; TOKUNAGA, K.; SATA, T. A modulação da enzima conversora de TNF-alfa pela proteína spike de SARS-CoV e ACE2 induz a produção de TNF-alfa e facilita a entrada viral. Proc Natl Acad Sci US A. 2008; 105 : 7809–7814. doi: 10.1073 / pnas.0711241105.

JOSEPH A. Ladapo; JOHN E. McKinnon; PETER A. McCullough; HARVEY Risch. Ensaios clínicos randomizados de hidroxiquina ambulatorial precoce na prevenção de infecção, hospitalização e morte por COVID-19: meta-análise. MedRxiv. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.30.20204693v1>.

Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020;6–8.

KUBA, K.; IMAI, Y.; RAO, S.; GAO, H.; GUO, F.; GUAN, B. Um papel crucial da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em lesão pulmonar induzida por coronavírus de SARS. Nat Med. 2005; 11 : 875–879. doi: 10.1038 / nm1267.

LIMEIRA, Secretaria Municipal de Saúde de Limeira. Recomendação do Tratamento por Fases. Limeira, 2020.

LIU Y.; YAN L.-M.; WAN L.; XIANG T.-X.; LE A.; LIU J.-M. Dinâmica viral em casos leves e graves de COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30232-2.

MATUOKA JY, OLIVEIRA Jr HA, MEDEIROS FC, BRITO GV, MARRA LP, PARREIRA PCL, BAGATTINI AM, PACHITO DV, RIERA R. Nitazoxanida no tratamento de COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanidapartratamento-de-covid-19/>. Acessado em: 09 de maio de 2020.

MEHTA, AK; GRACIAS, DT; CROFT, M. TNF activity and T cells. Citocina. 2018; 101: 14–18. doi: 10.1016 / j.cyto.2016.08.003.

MEHTA, P; MCAULEY, DF; BROWN, M, et al. COVID-19: considere síndromes de tempestade de citocinas e imunossupressão [e-pub antes da impressão]. Lancet doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30628-0, Acessado em 15 de março de 2020.

MEHRA, MR. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, versão 9. Brasília 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, Brasília 2020.

PADMANABHAN S.M.D, TECH K.M.P. Nitazoxanide – A potential ally in the treatment of COVID-19. Srivatsan Padmanabhan.

PATEL, Amit, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). SSRN. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=3580524>.

PORTO SEGURO. Secretaria de Saúde de Porto Seguro. Nota Técnica do COE Porto Seguro – COVID-19 n° 2. Orientações sobre a prevenção da transmissão e manejo de Síndromes Gripais e COVID-19 na Atenção Primária à Saúde do município de Porto Seguro – Ba. Publicada em: 09 de abril de 2020.

RIVELLESE F., PREDILETTO E. ACE2 no centro de COVID-19 de infecções paucissintomáticas a pneumonia grave. Autoimmun Rev. 2020; 102536 doi: 10.1016 / j.autrev.2020.102536.

ROCCO, P. R. M.; SILVA, P. L.; CRUZ, F. F, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.03725-2020>).

RUSSELL, CD; MILLAR, JE; BAILLIE, JK. A evidência clínica não apoia o tratamento com corticosteroides para lesão pulmonar em 2019-nCoV. Lanceta. 2020; 395 : 473–475.

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Desregulação da resposta imune em pacientes com COVID-19 em Wuhan, China [e-pub antes da impressão]. Clin Infect Dis doi: 10.1093 / cid / ciaa248.

SANDRS, JM, MONOQUE ML, JODLOWSKI TZ, CUTRELL JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Apr 13. doi:10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32282022.

SHEREEN, MA; Khan S., KAZMI A.; BASHIR N.; SIDDIQUE R. COVID-19 infecção: Origem, transmissão e características de coronavírus humanos. *J Adv Res.* 2020; 24 : 91–98. doi: 10.1016 / j.jare.2020.03.005.

SIDDIQI, HK; MEHRA, MR. Doença por COVID-19 em estados nativos e imunossuprimidos: uma proposta de estadiamento clínico-terapêutico. *J Heart Lung Transplant .* 2020; 39 (5): 405-407. doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012.

VIVAS D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol.* 2020.

XIONG, Y.; LIU, Y.; CAO, L.; WANG, D.; GUO, M.; JIANG, A. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 : 761–770. doi: 10.1080 / 22221751.2020.1747363.

Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. Curso clínico e resultados de pacientes criticamente enfermos com pneumonia SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um centro único, estudo retrospectivo, observacional. *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30079-5.

YANG, M. Rede de Pesquisa em Ciências Sociais; Rochester, NY: 2020. Piroptose celular, um potencial mecanismo patogênico de infecção por nCoV 2019.

WANG, K.; CHEN, W., ZHOU, Y.S.; LIAN, J.Q., ZHANG, Z.; DU, P. SARS-CoV-2 invade células hospedeiras através de uma nova rota: proteína CD147-spike. *BioRxiv.* 2020; 2020 (3): 14,988345. doi: 10.1101 / 2020.03.14.988345.

WANG, X.; XU, W.; HU, G.; XIA, S.; SUN, Z.; LIU, Z. O SARS-CoV-2 infecta linfócitos T através da sua fusão de membrana mediada por proteína de pico. *Cell Mol Immunol.* 2020: 1–3. doi: 10.1038 / s41423-020-0424-9.

WAN, Y; SHANG, J; GRAHAM, R; BARIC, RS; LI, F. Reconhecimento do receptor pelo novo coronavírus de Wuhan: uma análise baseada em estudos estruturais de uma década de coronavírus SARS. *J Virol.* 2020; 94 e00127-20.

WU, C; CHEN, X; CAI, Y, et al. Fatores de risco associados à síndrome do desconforto respiratório agudo e morte em pacientes com pneumonia coronavírus 2019 em Wuhan, China [e-pub ahead of print]. JAMA Intern Med doi: 10.1001 / jamainternmed.2020.0994.

ZHANG, J.J.; DONG, X.; CAO, Y.Y.; YUAN, Y.D.; YANG, Y.B.; YAN, Y.Q. Características clínicas de 140 pacientes infectados com SARS-CoV-2 em Wuhan, China. Alergia. 2020 doi: 10.1111 / all.14238.

Site que copila todos as publicações relacionadas a Covid-19. Disponível:
<https://c19study.com>.

ANEXOS

**ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
NITAZOXANIDA EM ASSOCIAÇÃO COM AZITROMICINA PARA COVID-19**

Paciente: _____

Nº RG: _____ CPF: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Tel.: _____

Fui devidamente informado (a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações e os exames realizados revelaram:

[] **COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n.**

[] **Suspeita de COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n.**

E com base nesta análise médica foi recomendado o seguinte tratamento/procedimento:

NITAZOXANIDA EM ASSOCIAÇÃO COM AZITROMICINA

NITAZOXANIDA: o procedimento, seus benefícios, riscos e alternativas.

Fui devidamente informado (a), em linguagem clara e objetiva pelo (a) médico (a), que:

1 – Nitazoxanida é um medicamento usado para verminoses e protozooses intestinais.

2 – Estudos in vitro (testes em laboratório) com a Nitazoxanida demonstraram diminuição da carga viral do SARS-COV-2n, sugerindo assim o seu uso off-label como opção para o COVID 19.

3 – Tratando de uso off-label não há garantias de cura da infecção pelo SARS-COV-2n, devendo o paciente seguir orientações médicas com atenção e **procurar o serviço médico se houver agravamento do caso para nova abordagem médica** e possível alteração de tratamento.

4 – Esse medicamento tem como possíveis efeitos colaterais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, insônia, sonolência, tremor, tontura, anorexia, cólicas, hipertensão, hipotensão, síncope, prurido, rash, anemia. Sendo efeitos descritos na bula com baixas porcentagens de acometimento, mas deve-se informar o médico se algum dos efeitos surgirem.

5 – A Nitazoxanida não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático ou renal, assim esse medicamento deve ser usado com cautela nesses pacientes, a avaliação do uso é de competência médica, sendo a esse resguardado a autoridade de interromper ou substituir o tratamento avaliando o benefício do paciente.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que o(s) medicamento(s) seja(m) utilizado(s) da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao (à) médico (a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

Porto Seguro, ____ de _____ de 2021 ____:____ (hh:min)

() Paciente () Responsável

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

Porto Seguro, ____ de _____ de 20 ____ ____:____ (hh:min)

Nome do Médico: _____ CRM: _____

**ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
IVERMECTINA EM ASSOCIAÇÃO COM AZITROMICINA PARA COVID-19**

Paciente: _____

Nº RG: _____ CPF: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Tel.: _____

Fui devidamente informado (a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações e os exames realizados revelaram:

[] **COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n.**

[] **Suspeita de COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n.**

E com base nesta análise médica foi recomendado o seguinte tratamento/procedimento:

IVERMECTINA EM ASSOCIAÇÃO COM AZITROMICINA

IVERMECTINA: o procedimento, seus benefícios, riscos e alternativas.

Fui devidamente informado (a), em linguagem clara e objetiva pelo (a) médico (a), que:

- 1 – Ivermectina é um medicamento utilizado como anti-helmíntico;
- 2 – Estudos in vitro (testes em laboratório) com a Ivermectina demonstraram diminuição da carga viral do SARS-COV-2n, sugerindo assim o seu uso off-label como opção para o COVID 19.
- 3 – Tratando de uso off-label não há garantias de cura da infecção pelo SARS-COV-2n, devendo o paciente seguir orientações médicas com atenção e procurar o serviço médico se houver agravamento do caso para nova abordagem médica e possível alteração de tratamento;
- 4 – Esse medicamento tem como possíveis efeitos colaterais: dor abdominal, constipação, diarreia, náusea, febre, cefaleia, tontura, sonolência, prurido, rash, edema cutâneo, adenopatias e hipotensão. Sendo efeitos descritos na bula com baixas porcentagens de acometimento, mas deve-se informar o médico se algum dos efeitos surgirem; Esse medicamento interage com Varfarina elevando os valores de INR, devendo o médico ser informado do uso dessa medicação.
- 5 – Medicamento tem risco C em grávidas – onde foi encontrado efeitos colaterais no feto, mas sem evidências que suprimam o uso quando for avaliado como necessário;
- 6 – Não é recomendado em lactantes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que o(s) medicamento(s) seja(m) utilizado(s) da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao (à) médico (a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

Porto Seguro, ____ de _____ de 2021. ____:____ (hh:min)

() Paciente () Responsável

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

Porto Seguro, ____ de _____ de 20 ____ : ____ (hh:min)

Nome do Médico: _____ CRM: _____

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA EM ASSOCIAÇÃO COM
AZITROMICINA PARA COVID-19

Paciente: _____

Nº RG: _____ CPF: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Tel.: _____

Fui devidamente informado (a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações e os exames realizados revelaram:

[] **COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n, diagnosticado através de exame laboratorial RT-PCR ou Teste Rápido.**

[] **COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2n, diagnosticado por critério de vínculo clínico-epidemiológico.**

E com base nesta análise médica foi recomendado o seguinte tratamento/procedimento:

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA EM ASSOCIAÇÃO COM
AZITROMICINA

Hidroxicloroquina/Cloroquina: o procedimento, seus benefícios, riscos e alternativas.

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (in vitro). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que o(s) medicamento(s) seja(m) utilizado(s) da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao (à) médico (a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

Porto Seguro, ____ de _____ de 2021. ____:____ (hh:min)

() Paciente () Responsável

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

Porto Seguro, ____ de _____ de 20 ____ ____:____ (hh:min)

Nome do Médico: _____ CRM: _____