

PROPOSTA DE TRATAMENTO PRECOCE PARA
MANEJO DE CASOS CONFIRMADOS E
SUSPEITOS DE COVID 19 .

DR. Laércio Abrahão Ceconello

LONDRINA-PR

JULHO, 2020

ESTA SUGESTÃO DE TRATAMENTO TEM COMO BASE OS RESULTADOS SATISFATÓRIOS OBTIDOS EM OUTROS PAÍSES QUE ADOTARAM O TRATAMENTO PRECOCE NA SÍNDROME CAUSADA PELO SARS-CoV- 2(SENEGAL, TURQUIA, MARROCOS, INDIA) ALÉM DE ALGUNS ESTADOS BRASILEIROS COMO PARÁ, AMAPÁ, RONDÔNIA E PIAUÍ. ALÉM DE INÚMEROS MUNICÍPIOS ISOLADOS DE OUTROS ESTADOS COM MELHORES TAXAS DE LETALIDADE COMPARADAS AOS OUTROS MUNICÍPIOS DO MESMO ESTADO EM QUE SE CALCULA A LETALIDADE COM OS MESMOS PARÂMETROS SEGUNDO OS BOLETINS DIÁRIOS DAS SECRETARIAS ESTADUAIS DE SAÚDE.

MUNICÍPIOS COMO TERESINA/PI, FLORIANO/PI, FORTALEZA/CE, CAMPINA GRANDE/PB, GUARATINGUETÁ/SP, PORTO FELIZ/SP, VITÓRIA/ES E REGIÃO METROPOLITANA, CAMPO GRANDE/MS, CUIABÁ/MT E NOVE CIDADES DO INTERIOR DO MT, BALNEÁRIO CAMBORIU/SC, PORTO SEGURO/BA, ROLANDIA/PR E INÚMEROS PLANOS DE SAÚDE PRIVADOS ADOTARAM O PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE UTILIZANDO A CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA..

A UNIMED DE BELÉM ATRAVÉS DO USO UNIVERSAL DO TRATAMENTO PRECOCE RESOLVEU UMA SITUAÇÃO DE COLAPSO TOTAL E IRRESTRITO APÓS 7 DIAS DO INÍCIO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE E DOAÇÃO AO SISTEMA PÚBLICO DAS MEDICAÇÕES, SALVANDO VIDAS E A ECONOMIA DO MUNICÍPIO.

ESTA PROPOSTA SE BASEIA NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA JÁ VERIFICADA E EM INÚMEROS TRABALHOS CIENTÍFICOS RETROSPECTIVOS SOBRE MORTALIDADE E INTERNAÇÕES JÁ PUBLICADOS ALÉM DE TRABALHOS RANDOMIZADOS SOBRE A DIMINUIÇÃO DA CARGA VIRAL APÓS USO DA HIDROXICLOROQUINA X PLACEBO.

EM SE TRATANDO DE PANDEMIA SEM UMA EVIDÊNCIA A DE TRATAMENTO PELA CIÊNCIA, MAS COM RESULTADOS SATISFATÓRIOS EM PRESERVAÇÃO DA VIDA, A POPULAÇÃO TEM O DIREITO DE CONHECER E USUFRUIR DE UMA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO.

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus SARS-Cov-2, foi relatada em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China e rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. Um mercado local de frutos do mar e animais, foi considerado como fonte potencial de contaminação. Mas, os principais acometidos foram os seres humanos.

A doença inicia-se com sintomas leves que sugerem um quadro gripal comum com resolução espontânea, mas que posteriormente mostra-se com evolução desfavorável de acometimento pulmonar grave levando o paciente ao quadro de insuficiência respiratória, choque séptico e falência de múltiplos órgãos com alta taxa de letalidade em todos os lugares afetados e em colapso de saúde.

Muitos pesquisadores, focaram seus esforços no tratamento da fase mais tardia da doença, com o paciente em fase de insuficiência respiratória.

Com o conhecimento até os dias de hoje da fisiopatologia, um grupo de médicos desviou a sua atenção para o tratamento da fase precoce da doença, antes que se inicie a explosão inflamatória que leva o doente à insuficiência respiratória e posteriormente à óbito.

Também já se conhece que o vírus tem alta taxa de transmissibilidade, infectando um número elevado de pessoas em um curto período de tempo, não sendo possível o acolhimento de todos ao mesmo tempo nas unidades de saúde existente.

Em tempos de covid, alguns pacientes querem fazer esse tratamento, mas não encontram quem os prescrevam. Diante disso, em toda a Unidade de Saúde deveria disponibilizar as opções de tratamento e os médicos plantonistas afim do esquema de tratamento precoce.

DEFINIÇÃO

Covid19 define-se como uma doença causada por um novo vírus da família Coronavirinae (SARS-CoV-2) – descoberto em dezembro de 2019 causador da síndrome respiratória aguda grave. O corona vírus é um vírus fita simples de RNA que usa a enzima de replicação de DNA (ou uma polimerase de RNA dependente de RNA). Esse vírus surgiu na cidade de Wuhan, China, disseminando por todo o mundo, sendo declarado pela OMS, uma pandemia desde 11 de março de 2020.

MECANISMO DE AÇÃO DO VÍRUS E IMUNOPATOGENIA

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples, com quatro proteínas estruturais (espigão, membrana, invólucro e nucleocápside) e infectam uma variedade de espécies hospedeiras. São divididos em quatro gêneros, sendo o SARS-CoV-2 classificado como beta coronavírus.

O vírus possui um ciclo de vida com 5 etapas:

-fixação: ligação da sua subunidade S1 ao receptor da enzima conversora de angiotensin 2 (ACE) e a subunidade S2 promove a fusão do vírus com a membrana da célula

-penetração: a glicoproteína S do vírus, que se projeta da superfície do vírus, liga-se ao receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2). Na superfície da célula. A protease TMP e RSS2 faz a clivagem da espícula facilitando que o vírus entre na célula

-,biossíntese: libera o seu genoma e por fim replicação do genoma, transcrição e tradução. Moléculas subgenômicas dão origem a proteínas que tem ação em mecanismos celulares.

-maturação e liberação: Depois da montagem do vírus no retículo endoplasmático ele é liberado para o meio para entrar em outras células. O SARS-CoV-2 tem um sítio de clivagem que é a furinalike que é muito mais expressa do que a ACE2 nas células do organismo.

Se a carga viral for pequena, a resposta da imunidade inata e de linfócitos é eficaz e os sintomas são mais leves. Se a carga viral é maior ou se fatores de risco, os quadros de linfopenia e tempestade de citocinas e outras complicações são possíveis.

Em outros coronavírus, foi verificado que ele prejudica a produção de INF 1 (interferon do tipo I) que é importante na defesa desse microorganismo, escapando da imunidade inata, aumentando a carga viral. A linfopenia, pode acontecer antes da tempestade de citocinas (IL-6, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína quimioatrativa de monócitos, proteína inflamatória de macrófagos e fator de necrose tumoral alfa).

Em pacientes graves, mostrou-se células T citotóxicas patológicas derivadas de células T CD4+. As células T citotóxicas contribuem para lesões pulmonares.

Sintomas respiratórios, trombose e embolia pulmonar foram observadas em doentes graves.

TRANSMISSIBILIDADE DA DOENÇA

A transmissibilidade de pessoa a pessoa ocorre por gotículas eliminadas pela pessoa doente através da fala, tosse e espirros. Também pode ocorrer tocando superfícies infectadas e depois olhos, nariz e boca. Mas, ainda está incerto sobre todas as formas de transmissibilidade do vírus e por isso medidas de higiene e precaução são necessárias para evitar o contato com o vírus.

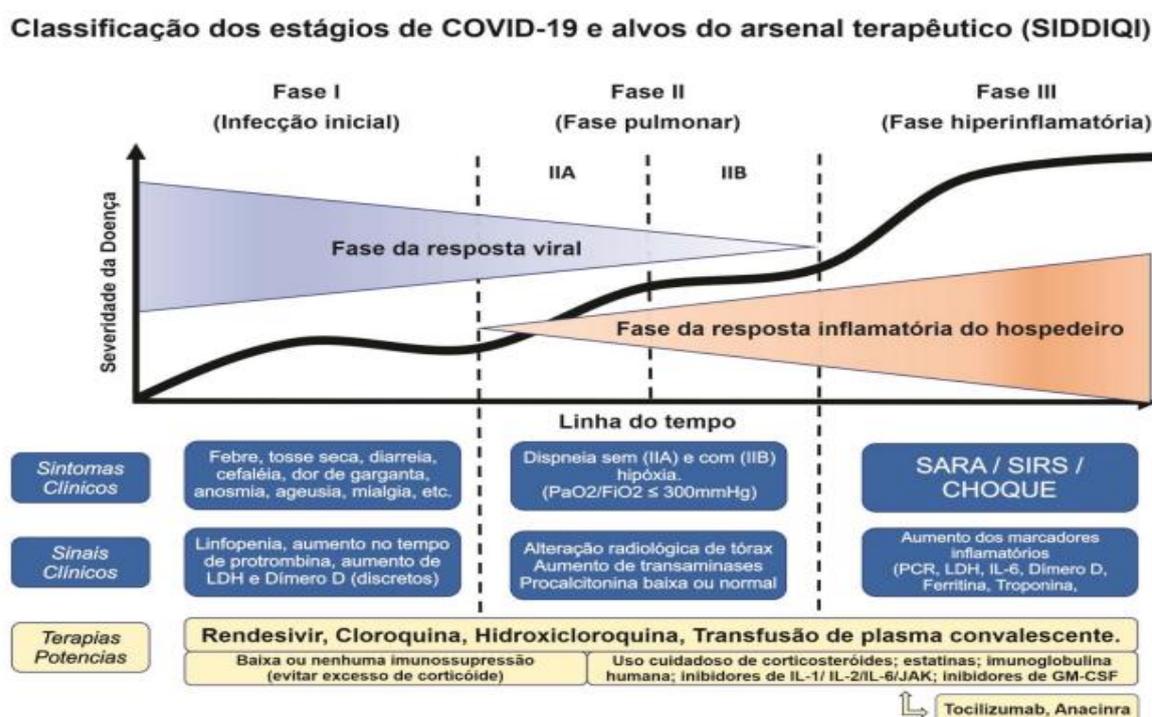
DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico é clínico e epidemiológico, permitindo classificar o paciente em quadro suspeito e seguir com a investigação para a doença.

O período de incubação é de 4 a 14 dias, com média de 5,2 dias. O quadro clínico vai de assintomático, leve a crítico com cianose e queda da saturação de oxigênio.

O diagnóstico mais confiável das infecções por SARS-Co-2 até o momento é a detecção molecular do RNA viral em amostras de secreção respiratória.

Figura 1: Fases da doença, sintomas e sinais clínicos



Classificação dos estágios da COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra as três fases escalonáveis de progressão da COVID-19, com sinais, sintomas e terapias potenciais específicas por fase. SARA, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA); PCR, proteína C reativa; JAK, janus quinase; LDH, desidrogenase láctica (DHL); NT-proBNP, peptídeo natriurético tipo B pro N-terminal; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos granulócitos.

Dessa maneira a doença se divide em 3 fases:

FASE 1 (Até o 5º dia)

- Febre, cefaleia, mialgia, diarreia e caracteristicamente anosmia e ageusia.
- Tempo de protombina, DHL, ferritina e D dímero aumentados;linfopenia
- Exame de imagem normal

FASE 2 (5º ao 10º dia)

2 A

- Tosse
- Inflamação sem hipóxia e sem dispneia
- Pneumonia intersticial leve (< 25%)
- SpO2 > 96%
- 300 > DHL > 245
- Transaminases normais

2 B

- Inflamação com hipóxia
- Dispneia e cansaço
- Padrão radiológico de risco (> que 50% do pulmão afetado
- PaO2/FiO2 < que 300
- Transaminases aumentadas
- Saturação < que 93% em idosos e < 96%
-

FASE 3

- SARS/SIRS/Choque

A associação dos sintomas clínicos e avaliação dos exames laboratoriais nos permite ter o conhecimento de que fase o doente se encontra, podendo intervir antes mesmo que ele evolua para a fase 3 da doença, baseando-se na fisiopatologia da mesma.

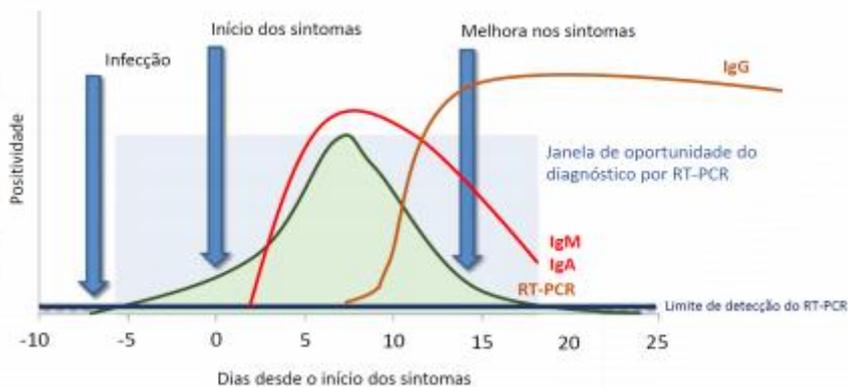
A confirmação da doença se faz pelos sintomas clínicos e epidemiológicos, associados com os testes para pesquisa do vírus ou do anticorpo produzido.

FASES DA COVID

FASE 1	Viral	Duração média 5 dias		Ambulatorial
FASE 2 A	Inflamatória	A partir do 5º dia	Sem hipóxia	Ambulatorial
FASE 2 B	Inflamatória	A partir do 7º dia	Com hipóxia	Hospitalar
FASE 3	Hiper inflamatória	A partir do 10º dia		Obrigatoriamente hospitalar

Abaixo, segue a figura 2 que ilustra as fases da doença e qual o melhor teste está associado para a sua investigação.

Figura 2: Curva sobre fases da doença e positividade aos exames laboratoriais



Fonte: GRUPO FORÇA COLABORATIVA COVID-19 BRASIL Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. Versão 01 Data:13/04/2020

Como se observa no gráfico, o início dos sintomas, estão relacionados com a curva ascendente da detecção do PCR-RT, principalmente no quinto dia dos sintomas e a detecção do IgM é maior após essa data. A partir do 15º dia de sintomas já podem ser detectados IgG. Os exames para a detecção de IgM e IgG são pela cromatografia e por método Elisa e são variáveis devido a especificidade e sensibilidade de cada teste.

As possíveis interpretações dos resultados seguem no quadro abaixo:

Figura 3: Interpretação dos resultados dos testes laboratoriais para Covid19

TIPOS DE TESTES			INTERPRETAÇÃO
Molecular	Sorologia		
rRT-PCR	IgM	IgG	
Positivo	Negativo	Negativo	Paciente pode estar na janela do período de infecção
Positivo	Positivo	Negativo	Paciente pode estar na fase inicial da infecção
Positivo	Positivo	Positivo	Paciente está na fase ativa da infecção
Positivo	Negativo	Positivo	O paciente pode estar no estágio tardio ou recorrente da infecção
Negativo	Positivo	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode estar no estágio inicial da infecção. O resultado da PCR pode ser falso-negativo. O teste de anticorpos pode ser falso positivo
Negativo	Negativo	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode ter tido uma infecção passada e se recuperou. O teste de anticorpos pode ser falso positivo
Negativo	Positivo	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode estar no estágio de recuperação de uma infecção ou o resultado da PCR pode ser falso-negativo O teste de anticorpos também pode ser falso positivo

Fonte: Ministério da Saúde

<https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2020/05/21/cecom-amplia-exames-para-detectar-covid-19-todos-os-alunos-professores-e>

EXAMES RADIOLÓGICOS

Nos quadros leves, a radiografia de tórax pode estar normal, nos quadros moderados podem aparecer imagens de pneumonia viral, com opacidades intersticiais, principalmente na periferia. Raramente ocorre derrame pleural.

A tomografia de tórax altera-se antes do que a radiografia e a imagem característica é de opacidade em vidro fosco, principalmente na periferia. Múltiplas consolidações lobares bilaterais ocorrem nos quadros graves.

TRATAMENTO

Cloroquina e hidroxicloroquina

- ✓ Medicamentos registrados junto a ANVISA
- ✓ Medicamento essencial segundo OMS
- ✓ Posologia e tempo indicado para tratamento do Covid são expressivamente mais baixos do que o uso para doenças reumáticas e dermatológicas.
- ✓ Apresentam evidências científicas em estudos retrospectivos
- ✓ Não há outra forma de tratamento para a doença
- ✓ Código de ética do CFM, resolução no 1931/09, cap XII, autoriza a prática off label
- ✓ Mecanismo proposto - prejudica as etapas de replicação viral dependentes de pH baixo
- ✓ Não são necessários ajustes de dose renal ou hepática
- ✓ Estudo da Universidade de Minnesota (New England Journal of Medicine) com N=800 não encontrou efeitos colaterais graves ou problemas cardíacos com o uso da medicação. (1)
- ✓ Estudo espanhol do uso da medicação em pacientes ambulatoriais demonstrou diminuição do número de internações, complicações e mortalidade. (2)
- ✓ Foi proposto para profilaxia para profissionais da saúde e o benefício foi comprovado cientificamente em estudo indiano.(3)
- ✓ Estudo randomizado na China determinando a diminuição da carga viral comparando uso de medicação em relação ao placebo, dois dias contra sete dias. (4)
- ✓ Estudo retrospectivo francês com N=1061 determinando menor índice de mortalidade e tempo de internação para pacientes com tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina (5)

- ✓ Estudo retrospectivo francês demonstrando que em 3119 pacientes tratados (hidroxicloroquina + azitromicina) por pelo menos 3 dias, NENHUM paciente abaixo de 60 anos faleceu. Não houve morte súbita por arritmia cardíaca. Resultado clínico significativamente melhor em relação aos outros tratamentos (óbitos, tempo e número de internações) estatisticamente comprovada por dois métodos diferentes independentemente de idade, comorbidades e gravidade da doença.(6)

- ✓ Estudo americano retrospectivo com 2541 pacientes determinando diminuição da mortalidade em 71% com o uso da medicação (hidroxicloroquina + azitromicina) no primeiro dia da internação hospitalar. Não houve casos de Torsades de points tampouco morte súbita. (7)

- ✓ Estudo retrospectivo com N=518 com tratamento precoce determinando menor índice de internação (84%) e diminuição da mortalidade em 5x (0,7% versus 3,5%) (8)

- ✓ Dado estatístico da Unimed de Belem com AUSÊNCIA DE MORTE SÚBITA EM 55.000 pacientes que utilizaram a droga em 2 meses de pandemia.

Azitromicina

- ✓ Maior tempo de permanência intracelular dentre os macrolídeos (13)
- ✓ Diminui a produção de uma série de citocinas em estímulos específicos

Ivermectina

- ✓ Antiparasitário de amplo espectro
- ✓ Atividade antiviral
- ✓ Atividade antiviral do espectro in vitro

Zinco

Propriedade imunomoduladora e protetora contra o stress oxidativo dos quadros infecciosos (9)

Modula imunidade antiviral (10)

Atividade antiviral in vitro e ação somatória a cloroquina

Diminui atividade da ECA 2 (receptor do vírus na célula)

Ação antibacteriana direta contra *S.pneumoniae*

Corticóide

Reduziu o risco de morte em um terço para pacientes em ventiladores. Para quem usa oxigênio, reduziu as mortes em um quinto.(11)

Se o medicamento tivesse sido usado para tratar pacientes no Reino Unido desde o início da pandemia, até 5.000 vidas poderiam ter sido salvas.

Inúmeras experiências pregressas positivas com o uso na fase 2A e 2B

Anticoagulante

Estudo chinês demonstrando melhor prognóstico após terapia com heparina de baixo peso molecular em pacientes internados.(12)

Evidência da necessidade de uso de acordo com a fisiopatologia da doença

Tratamento ambulatorial

FASE 1 -Viral	DOSE	RECOMENDAÇÕES
Hidroxicloroquina/ Cloroquina	1º dia -800mg (400mg 12/12h) 2º ao 5º dia -400mg/dia 1º dia 300mg (150mg 12/12h) 2º ao 5º dia -150 mg/d	Fazer ECG prévio para avaliar QT
Azitromicina	500mg /d por 5 dias	
Sulfato de Zinco	100mg 12/12h 5 dias	Ingerir com estômago vazio
Ivermectina	6mg a cada 30 kg, por 3 dias	Ingerir com estômago cheio

Tratamento ambulatorial

FASE 2 A(sem hipóxia)	DOSE	RECOMENDAÇÕES
Hidroxicloroquina/ Cloroquina	1º dia -800mg (400mg 12/12h) 2º ao 5º dia -400mg/dia 1º dia 300mg (150mg 12/12h) 2º ao 5º dia -150 mg	Fazer ECG prévio para avaliar QT
Azitromicina	500mg/dia por 5 dias	
Sulfato de Zinco	100mg 12/12h por 5 dias	ingerir com estômago vazio
Ivermectina	6mg a cada 30 kg por 3 dias	Ingerir com estômago cheio
Corticoterapia em altas doses	Prednisona 1mg/kg por 5 a 10 dias	
Anticoagulante	Enoxaparina SC	Apenas para pacientes

	40mg/d por 5 a 10 dias	de risco a critério médico/ Orientar retorno se sangramento

Paciente deve ser internado na FASE 2B

Tratamento para ser realizado na UPA (se não houver vaga no hospital)

FASE 2 B (com hipóxia)	DOSE	RECOMENDAÇÕES
Hidroxicloroquina/ Cloroquina	1º dia -800mg (400mg 12/12h) 2º ao 5º dia -400mg/dia 1º dia 300mg (150mg 12/12h) 2º ao 5º dia -150 mg	Fazer ECG prévio para avaliar QT
Azitromicina	500mg/dia por 5 dias	Pode ser associado outro antibiótico (ceftriaxona)
Sulfato de Zinco	100mg 12/12h por 5 dias	Ingerir com estômago cheio
Corticoterapia em altas doses	Dexametasona EV 10mg /dia por 10 dias ou metilprednisolona EV 80mg/d por 10 dias	
Anticoagulante	Enoxaparina SC 40mg 12/12h, ou heparina SC por 5 a 10 dias	Orientar retorno se sangramento

Protocolo de salvamento para situação de colapso(sem vagas em hospital/UPA) – tratamento ambulatorial

FASE 2 B (com hipóxia)	DOSE	RECOMENDAÇÕES
Hidroxicloroquina/	1º dia -800mg (400mg 12/12h) 2º ao 5º dia -400mg/dia	Fazer ECG prévio para avaliar QT
Cloroquina	1º dia 300mg (150mg 12/12h) 2º ao 5º dia -150 mg	
azitromicina	500mg/dia por 5 dias	
Sulfato de Zinco	100mg 12/12h por 5 dias	Ingerir com estômago cheio
Corticoterapia em altas doses	Prednisona 1mg/kg por 5 a 10 dias	
Anticoagulante	Enoxaparina SC 40mg 12/12h por 5 a 10 dias	Orientar retorno se sangramento

Bibliografia

- (1) BOULWARE, D.R. et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19**. The New England Journal of Medicine. June 3, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638

- (2) OTEO J.A. et al. **A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with moderate disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications**. Publicada em 12 de junho de 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20101105>.

- (3) BHATTACHARYA, R. et al. **Pre exposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers**. pré-impressão do medRxiv: <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20116806>. Versão publicada em 12 de junho de 2020.

- (4) GAUTRET, P. et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial**. International journal of antimicrobial agents, p. 105949, 20 mar. 2020.

- (5) MILLION, M. et al. **Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France**. Travel Medicine and Infectious Disease. May 2020.

(6)LAGIER, J.C. 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. Accepted Date: 14 June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>

(7)Arshad et al.Int.J.Infect.Dis., July 1 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099(Peer Reviewed)

(8)Scholz et al.,Preprints 2020, 2020070025, doi: 10.20944/preprints202007.0025.v1 (Preprint)

(9) SKALNY, A.V. et al. **Zinc and Respiratory Tract Infections: Perspectives for COVID-19 (Review).** Int J Mol Med. 2020 Jul; 46(1):17-26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.

(10) PRASAD, A.S. **Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency.** In: Collins JF, editor. Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Academic Press; Cambridge: 2017. pp. 241–260.

(11)ROBERTS, M. Coronavirus: Dexamethasone proves first life-saving drug. BBC News online. Publicado em 16 de junho de 2020. Disponível em: <<https://www.bbc.com/news/health-53061281>>

(12) TANG, N. et al. **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.** Accepted: 24 March 2020. DOI: 10.1111/jth.14817.

(13)Mario Cazzola, MD, Francesco Blasi, MD, Paolo Tarsia, MD, Maddalena Zanardelli, MD, and Luigi Allegra, MD. *Role of Macrolides as Immunomodular Agents.* Clinical Pulmonary Medicine • Volume 13, Number 5, September 2006.

Indicação da utilização da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no tratamento precoce da COVID-19. Ministério da Saúde, 25/06/2020

Prefeitura do Município de Porto Feliz – Estado de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Proposta de Profilaxia para funcionários da Saúde no Enfrentamento ao Covid-19

Y. Koichi, F. Miho, S. Sophia. **COVID-19 pathophysiology: A review.** Clinical Immunology Volume 215, June 2020, 108427. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>