



PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.

Maria Elisabete Amaral de Moraes MD, PhD

Profa. Titular de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC
Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica do NPDM

Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD

Prof. Titular de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC
Diretor do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

Fernando Antônio Frota Bezerra, MD. LD

Prof. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFC
Médico Cardiologista e Pesquisador do Centro de Pesquisa Clínica do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos NPDM/UFC.

Anastácio de Queiroz Sousa, MD. PhD

Prof. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFC
Médico Infectologista e Pesquisador do Centro de Pesquisa Clínica do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos NPDM/UFC.

Heitor de Sá Gonçalves, MD. PhD

Médico Dermatologista e Pesquisador do Centro de Pesquisa Clínica do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos NPDM/UFC.

Anderson da Silva Costa, MD.

Médico Anestesiologista TEA-SBA e MEC; Plantonista em Terapia Intensiva
Instrutor Nacional SAVA – SBA; Médico Perito Legista; Especialista em Anatomia Patológica

Renata Amaral de Moraes, MD. MSc.

Médica Infectologista e Pesquisadora do Centro de Pesquisa Clínica do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos NPDM/UFC.

Revisão da Literatura - Síntese

Desde dezembro de 2019, surgiu uma inesperada pneumonia em Wuhan, na China, e logo se espalhou globalmente. Verificou-se que esta pneumonia foi causada por um novo coronavírus e denominada COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse novo coronavírus foi designado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) pelo Grupo de Estudo para Coronavírus (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, responsável pelo desenvolvimento da classificação oficial de nomes de vírus e táxons (taxonomia) da família *Coronaviridae*.

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples que infectam vertebrados e se movem entre diferentes espécies hospedeiras. Com o surgimento da SARS-CoV-2, agora existem sete coronavírus que infectam humanos. Quatro deles (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1) são responsáveis por ~ 30% dos casos de resfriado comum em humanos. Dois deles causaram epidemias recentes que tiveram considerável mortalidade associada: o SARS-CoV, que surgiu em 2002-2003 e causa ~ 10% de mortalidade, e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que surgiu em 2012, ainda é ativo e causa ~ 35% de mortalidade.

O novo coronavírus, (SARS-CoV-2) responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, a (COVID-19) é responsável por mais de 4.335.226 casos positivos e 292.274 mortes em todo o mundo (12 de maio, 22:36 GMT; <https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

O SARS-CoV-2 tem a capacidade de se espalhar de pessoa para pessoa, causar pneumonia e síndrome respiratória grave. A maioria dos pacientes com COVID-19 tem a forma leve, entretanto os pacientes com forma grave podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência de múltiplos órgãos, e morte. A resposta imunoinflamatória aberrante e a tempestade de citocinas tem um papel importante na progressão da doença. Conhecer os fatores de risco que podem potencializar a gravidade da COVID-19 é de crucial importância para a evolução da doença.

Análogos da cloroquina inibem a acidificação dos endossomos e exibem in vitro uma atividade antiviral inespecífica em alta concentração micromolar contra uma ampla gama de vírus emergentes (HIV, dengue, hepatite C, chikungunya, influenza, Ebola, SARS e MERS) e, mais recentemente, SARS-CoV-2 (1-2).

Embora não existam medicamentos aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para prevenir ou tratar a COVID-19, o fármaco hidroxicloroquina, associado à azitromicina, demonstrou inibir o crescimento de SARS-CoV-2 in vitro.

Existe uma forte racionalidade para o uso da cloroquina no tratamento de infecções por microrganismos intracelulares. Assim, a cloroquina e seu análogo hidroxicloroquina são utilizados há quase 80 anos na profilaxia e terapêutica para a malária. Em 2017, foi o 128º medicamento mais prescrito nos Estados Unidos, com mais de cinco milhões de prescrições.

A hidroxicloroquina possui atividade in vitro contra SARS-CoV-2 e pode ter propriedades imunomoduladoras. Ao nível celular, esses fármacos antimaláricos se acumulam nas vesículas intracelulares, como endossomas e lisossomos, onde são protonados, levando ao aumento do pH vesicular. Por sua vez, isso inibe a atividade das proteases dependentes de pH envolvidas no processamento intracelular de proteínas secretoras com vários efeitos imunológicos e não imunológicos, incluindo o fator de necrose tumoral α e interleucina 6. Os mecanismos podem incluir

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

a inibição de enzimas ou processos virais como DNA polimerase e RNA viral, glicosilação de proteínas virais, transporte de partículas de vírus e liberação de vírus. Outros mecanismos também podem envolver ACE2 inibição do receptor celular, acidificação na superfície da membrana celular inibindo fusão do vírus e imunomodulação na liberação de citocinas. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina possuem propriedades antivirais in vitro. Acredita-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina atuam nos estágios de entrada e pós-infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, provavelmente por efeitos no pH endossômico e na subglicosilação resultante dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que são necessários para a entrada viral. Com base nesses dados in vitro, foi levantada a hipótese de que a hidroxicloroquina, mais do que a cloroquina, pode ter eficácia terapêutica na pandemia da COVID-19 por prevenir a infecção por SARS-CoV-2 inibindo a entrada viral mediada por ACE2 (ou seja, profilaxia da infecção) e também por atenuar a tempestade de citocinas pós-viral observada em casos graves da COVID-19 através de uma multiplicidade de mecanismos imunomoduladores (isto é, tratamento de infecção ativa / e dos efeitos imunes da infecção viral).

Estudos em cultura de células, altas concentrações de Zn^{2+} e a adição de compostos que estimulam o transporte celular de Zn^{2+} , mostraram a inibição da replicação de vários vírus de RNA, incluindo vírus influenza, vírus sincicial respiratório e vários picornavírus, sugerindo que os níveis intracelulares de Zn^{2+} afetam uma etapa comum no ciclo replicativo desses vírus. Para alguns vírus, esse efeito foi atribuído à interferência no processamento da poliproteína viral. Também foi demonstrado que a combinação de Zn^{2+} e PT (pyrithione) em baixas concentrações (2 mM Zn^{2+} + e 2 mM PT) inibe a replicação do SARS-coronavírus (SARS-CoV) e do vírus da arterite equina (EAV) em cultura de células. Em 2010 pesquisadores da Universidade da Carolina do Norte, EUA, mostraram que o Zn^{2+} inibe eficientemente a atividade de síntese de RNA dos RTCs de ambos os vírus. Estudos enzimáticos usando RdRps recombinantes (SARS-CoV nsp12 e EAV nsp9) purificados de *E. coli* revelaram subsequentemente que o Zn^{2+} inibia diretamente a atividade in vitro de ambas as polimerases de nidovírus.

Interferons lambda (IFNL), IFN- λ são citocinas pró-inflamatórias importantes na infecção viral aguda e crônica. Em 2017 pesquisadores da Universidade de Sydney-Austrália evidenciaram que o zinco interfere com a ligação do IFN-3 ao receptor 1 do IFNL (IFNLR1) resultando em diminuição da atividade antiviral

Azitromicina é um antibiótico macrolídeo que possui excelente penetração tecidual e atividade antimicrobiana contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os efeitos anti-inflamatórios incluem redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e aceleração da capacidade de fagocitose dos macrófagos. Foram relatadas ações antivirais diretas. Devido aos seus efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios, é utilizado em muitas doenças pulmonares crônicas, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, doenças pulmonares intersticiais, bronquiectasias e fibrose cística.

A hidroxicloroquina e a azitromicina apresentam um efeito sinérgico, ou seja, ao serem associadas, têm seus efeitos potencializados. Assim, essa combinação pode atuar como uma terapia antiviral contra SARS-CoV-2 e prevenir superinfecções bacterianas.

Heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina e os heparinoides, são clinicamente aprovadas como agentes anticoagulantes e antitrombóticos, com excelente perfil de segurança, estabilidade, biodisponibilidade e farmacocinética. A heparina é polissacarídeo polianiónico sulfatado pertencente à família dos glicosaminoglicanos que evita a

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

infecção por uma variedade de vírus, se adicionada exogenamente, incluindo a cepa de coronavírus associada ao SHSR1, além de flavivírus, herpes, influenza e HIV. As últimas evidências mostram , in vitro, que a adição de heparina (100 µg/mL) às células vero inibe a invasão por SARS-CoV-2 em 70%. Nesta pesquisa foi também demonstrada que a heparina se liga ao domínio de ligação ao receptor de proteína Spike (S1- proteína de superfície do novo coronavírus responsável pela infecção das células) e induz uma alteração conformacional. A enoxaparina, um anticoagulante clínico de baixo peso molecular, também se liga à proteína S1 RBD e induz alterações conformacionais. Esses achados têm implicações para o rápido desenvolvimento de uma terapêutica de primeira linha, redirecionando a heparina, bem como para os antivirais baseados em GAG poliproteína contra SARS-CoV-2 e outros *Coronaviridae*.

O SARS-CoV-2 é mais transmissível por vários motivos, inclui portadores assintomáticos, tem longo período de latência e alta infectividade. Dada a rápida disseminação do SARS-CoV-2 e a mortalidade relativamente alta da COVID-19, é urgente preencher a lacuna de medicamentos específicos para o coronavírus.

O quadro 1 elenca o fármacos com potencial terapêutico na COVID-19.

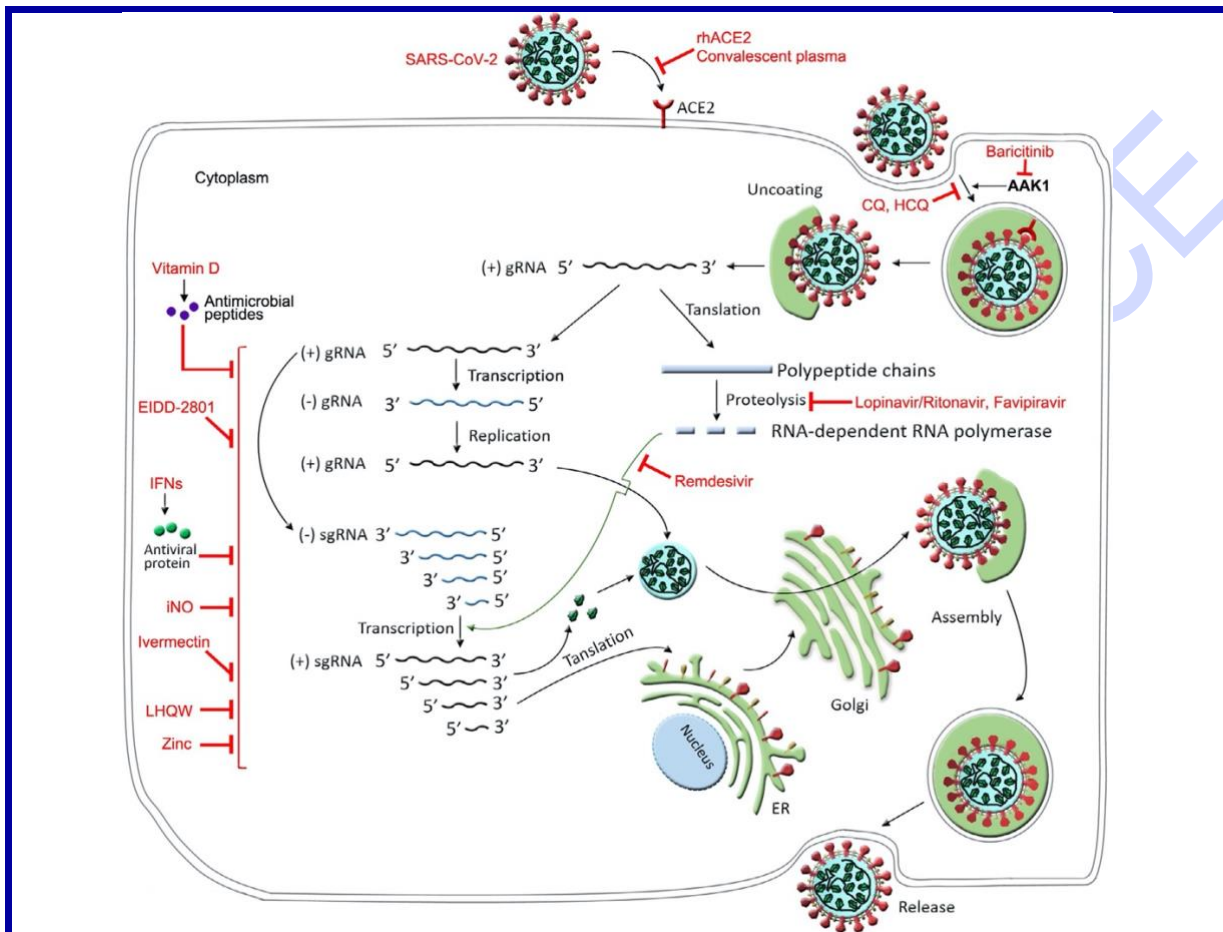
Embasados nos conhecimentos atuais do SARS-CoV-2, na evolução clínica da COVID-19, nos ensaios clínicos em andamento no ClinicalTrials.gov, e nas evidências de efetividade clínica, sugerimos este protocolo. Se trata de uma proposta de tratamento da COVID-19 dependendo da fase da doença , no momento do diagnóstico.

O principal objetivo do tratamento da COVID-19 é antecipar o processo de cura clínica e/ou virológica. O tratamento precoce evita complicações, diminui a necessidade de internamento e de uso de ventilação mecânica, desta forma, diminuindo o óbito.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

QUADRO-1: FÁRMACOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA COVID-19



The hypothetical replication cycle of SARS-CoV-2 and the possible targets of anti-COVID-19 drugs. SARS-CoV-2 binds to the ACE2 receptor on the surface of cells using the Spike protein, which subsequently triggers endocytosis. On releasing the viral nucleocapsid to the cytoplasm, encapsidated positive-strand genomic RNA [(+)gRNA] serves as a template to translate polypeptide chains, which are cleaved to non-structural proteins including RNA-dependent RNA polymerase. The single negative strand RNA [(-)gRNA] synthesized from (+)gRNA template is employed to replicate more copies of viral RNAs. Subgenomic RNAs (sgRNAs) are synthesized by discontinuous transcription from the (+)gRNA template and then encode viral structural and accessory proteins, which are subsequently assembled with newly synthesized viral RNA to form new virions. The nascent virions are then transported in secretory vesicles to the plasma membrane and released by exocytosis. RhACE2, convalescent plasma and JAK inhibitor baricitinib could dampen the binding of the Spike protein on the surface of the SARS-CoV-2 to ACE2 expressed on the cell surface. Lopinavir/ritonavir and favipiravir inhibit the proteolysis of polypeptide chains. Remdesivir inhibits RNA-dependent RNA polymerase. EIDD-2801 could inhibit SARS-CoV-2 replication. NO and Zinc might inhibit SARS-CoV-2 replication. Vitamin D might induce antimicrobial peptides to reduce SARS-CoV-2 replication. Ivermectin could effectively block SARS-CoV-2 growth. Baricitinib could interrupt the passage of SARS-CoV-2 entering cells through inhibition of AAK1-mediated endocytosis. CQ and HCQ inhibit virus/cell fusion process. LHQW and IFNs could block the process of virus replication (RNAs transcription, protein translation, and post-translational modification). Abbreviations: AAK1, adaptor-associated kinase 1; CQ, chloroquine; ER, endoplasmic reticulum; HCQ, hydroxy-chloroquine sulfate; IFNs, interferons; iNO, inhaled nitric oxide; JAK, janus kinase; LHQW, Lianhua Qingwen; rhACE2, recombinant human angiotensin-converting enzyme 2; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J. Zhang, et al. 2020*

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.

TRATAMENTO ATUAL DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	
I- CONDUTA NA FASE INICIAL: FASE DE REPLICAÇÃO VIRAL (0 a 5-7/8 dias)	
SINTOMAS CLÍNICOS	<p>Geralmente inespecífico, semelhante a sintomas gripais.</p> <p>Mais Comuns: Febre (>37,8), Tosse, Mialgia, Fadiga, Mal Estar, Anosmia, Perda do paladar.</p> <p>Outros: Anorexia, Dor de garganta, Cefaleia, Congestão Nasal, Náuseas/vômito, Dor abdominal, Diarreia.</p> <p>O quadro clínico inicial pode ocorrer com a presença de 2 a 4 sintomas.</p>
LABORATÓRIO	Linfopenia, Alterações de TGO e TGP, PCR aumentado, Tempo de protombina e LDH aumentado.
IMAGEM	Considerar TC de Tórax conforme oximetria (saturação < 96)
TRATAMENTO	<p>HIDROXICLOROQUINA: 400mg de 12/12 h no dia 01, seguido de 400mg, dose única, do dia 2º ao dia 10º .</p> <p>IVERMECTINA 6 mg: 02 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; PESO > 80 kg: 03 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos;</p> <p>AZITROMICINA 500mg: 01 comp. Ao dia durante 05 (cinco dias)</p> <p>SULFATO DE ZINCO: 130 mg/ dia por 10 dias;</p>

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

TRATAMENTO ATUAL DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO**II- CONDUTA NA FASE INTERMEDIÁRIA INICIAL: REPLICAÇÃO VIRAL AINDA OCORRE (5 – 7/8 dias)
FASE DE INÍCIO DE PROCESSO INFLAMATÓRIO**

SINTOMAS CLÍNICOS	Febre (>37,8), Tosse seca, Mialgia, Fadiga, Mal Estar, Anosmia, Perda do paladar. Outros: Anorexia, Dor de garganta, Cefaleia, Congestão Nasal, Náuseas/vômito, Dor abdominal, Diarreia. Ainda sem dispneia, mas pode apresentar dificuldade na inspiração, que os pacientes referem como falta de ar (avaliar com oximetria).
LABORATÓRIO	Linfopenia, TGO e TGP, PCR, Tempo de protombina e LDH elevado. D-Dímero elevado. Outras alterações podem está presentes: LDH, Ferritina, GGT, CPK, Tempo de Protombina elevados.
IMAGEM	Comprometimento Pulmonar: TC Tórax: Infiltrado Pulmonar em Vidro Fosco, Geralmente 25%, ou menos.
TRATAMENTO	HIDROXICLOROQUINA: 400mg de 12/12 h no dia 01, seguido de 400mg, dose única, do dia 2º ao dia 10º . IVERMECTINA 6 mg: 02 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; PESO > 80 kg: 03 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; AZITROMICINA 500mg: 01 comp. Ao dia durante 05 (cinco dias) Considerar o uso de ENOXAPARINA: 0,5 a 1mg/kg SC ao dia (profilático), por 5 a 7 dias, de acordo com exames laboratoriais e avaliação clínica SULFATO DE ZINCO: 130 mg/ dia por 10 dias; PREDNISOLONA ou PREDNISONA VO : 1mg/kg/dia durante 3 a 5 dias, se OXIMETRIA estiver abaixo de 95.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

TRATAMENTO ATUAL DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO**III-CONDUTA NA FASE INTERMEDIÁRIA TARDIA: OCORRE A PARTIR DO 7º. Ao 10º.- DIA.****REPLICAÇÃO VIRAL MÍNIMA****PROCESSO INFLAMATÓRIO AGUDO DEVIDO ÀS CITOCINAS**

SINTOMAS CLÍNICOS	PREDOMINÂNCIA DE SINAIS/SINTOMAS MAIS GRAVES: SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO BAIXA (HIPÓXIA), DISPNEIA
LABORATÓRIO	Linfopenia, Alterações de AST e ALT, PCR aumentado, Tempo de protombina aumentado, LDH e D-Dímero aumentado. Outras alterações podem está presentes: Ferritina, GGT, CPK, Tempo de Protombina, Troponina elevados.
IMAGEM	Comprometimento Pulmonar bilateral difuso, Infiltrado Pulmonar em Vidro Fosco de 50%, ou mais.
TRATAMENTO	HIDROXICLOROQUINA: 400mg de 12/12 h no dia 01, seguido de 400mg, dose única, do dia 2º ao dia 10º. IVERMECTINA 6 mg: 02 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; PESO > 80 kg: 03 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; AZITROMICINA 500mg: 01 comp. Ao dia durante 05 (cinco dias). ENOXAPARINA: 0,5 mg a 1mg/kg SC ao dia (profilático) durante 10 dias. Considerar doses de tratamento de acordo com D-Dímero. SULFATO DE ZINCO: 130 mg/ dia por 10 dias; PREDNISOLONA ou PREDNISONA VO : 1mg/kg/dia durante 3 a 5 dias, se OXIMETRIA estiver abaixo de 95. Se o PCR estiver acima de 100 mg/dL, e OXIMETRIA abaixo de 90, considerar o uso de METILPREDNISOLONA IV:1,5 a 2,5 mg/kg, no 1º dia; e 1 mg/kg, no 2º e 3º dia.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**

TRATAMENTO ATUAL DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	
IV. CONDUTA NA FASE GRAVE (QUE PODE OCORRER, TAMBÉM, A PARTIR DO 10º - 12º DIA): PROCESSO INFLAMATÓRIO (TEMPESTADE DE CITOCINAS); DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO	
SINTOMAS CLÍNICOS	PREDOMINÂNCIA DE SINAIS/SINTOMAS GRAVES: SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO BAIXA SpO2 < 90%, DISPNEIA, DISTÚBIOS DA COAGULAÇÃO, E POSSÍVEL INFECÇÃO BACTERIANA ASSOCIADA.
LABORATÓRIO	MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE COAGULAÇÃO ALTERADOS: PCR, LDH, Troponina, Ferritina, D-Dímero, Tempo de Protombina, CPK e CKMB.
IMAGEM	COMPROMETIMENTO PULMONAR BILATERAL, DIFUSO. INFILTRADO EM VIDRO FOSCO NO PULMÃO
TRATAMENTO	<p>CUIDADOS DE UTI E SUPORTE DE VIDA</p> <p>HIDROXICLOROQUINA: 400mg de 12/12 h no dia 01, seguido de 400mg, dose única, do dia 2º ao dia 10º (alguns pacientes ainda apresentam replicação viral)</p> <p>IVERMECTINA 6 mg: 02 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos; PESO > 80 kg: 03 comprimidos ao dia durante 03 dias consecutivos;</p> <p>AZITROMICINA 500mg: 01 comp. Ao dia durante 05 (cinco dias).</p> <p>ENOXAPARINA: 1,5mg/kg dividido em duas tomadas (12/12h) SC ao dia durante todo o período de internamento. APÓS ALTA HOSPITALAR: Realizar PROFILAXIA na dose de 0,5 mg a 1mg/kg SC ao dia, durante 20 dias</p> <p>SULFATO DE ZINCO: 130 mg/ dia por 10 dias</p> <p>METILPREDNISOLONA IV: 1,5 a 2,5 mg/kg, no 1º dia seguido de 1 mg/kg, do 2º ao 5º dia. Considerar o uso de PREDNISOLONA ou PREDNISONA VO: 1 mg/Kg/dia por mais 05 dias, de acordo com avaliação clínica.</p> <p>Realizar Hemocultura e iniciar CEFTRIAXONA 2 g (a depender do peso corporal, fazer dose maior), IV uma vez ao dia. Alterar a antibioticoterapia de acordo com o resultado da hemocultura e a evolução clínica.</p>

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br

REALIZAR OS EXAMES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO, DE ACORDO COM O QUADRO CLÍNICO:

TC DE TÓRAX: Avaliar necessidade da sua realização de acordo com OXIMETRIA.

RT-PCR – SARS-COV-2

HEMOGRAMA

GGT

PCR

TEMPO DE PROTOMBINA

TGO, TGP

FERRITINA

UREIA, CREATININA

D-DÍMERO

GLICEMIA

TROPONINA

LDH

Na, K, Ca e Mg sérico

CPK

VITAMINA D

TAP E TTPA

CKMB

OBSERVAÇÕES

OS RISCOS E BENEFÍCIOS DEVEM SER ANALIZADOS EM CADA MOMENTO DA DECISÃO TERAPÊUTICA E MANEJO DO PACIENTE

A avaliação Médica: Criteriosa; tentar identificar o dia de início da doença.

Diagnóstico diferencial com Influenza: Paciente foi imunizado em 2020 para Influenza?

Esclarecer o paciente a opção terapêutica e obter um Consentimento Informado assinado.

Exames de diagnóstico: Repetir sempre que necessário, de acordo com a evolução clínica.

Na ausência de Hidroxicloroquina, a Cloroquina pode ser utilizada em doses equivalentes.

Enoxaparina: pode ser substituída pela Heparina (observar doses de equivalência)

Monitorar uso de anticoagulantes: avaliar alteração da dose de acordo com a evolução clínica e resultados de exames laboratoriais: TAP e TTPA.

Em pacientes com déficit de Vit. D: considerar a administração de uma dose de 50.000 UI. De acordo com exame laboratorial, a mesma dose poderá ser repetida.

Monitorar saturação de O₂ por OXIMETRIA de dedo, em regime ambulatorial e hospitalar.

Gravidade da doença

81% apresentam sintomas leves a moderados (sintomas leves a pneumonia leve)

14% apresentam sintomas graves (hipoxemia ou envolvimento pulmonar > 50%)

5% apresentam sintomas críticos (insuficiência respiratória, choque, disfunção multiorgânica)

Preocupações de Segurança

Embora os perfis de segurança coletiva da azitromicina e da hidroxicloroquina sejam relativamente favoráveis, ambos os medicamentos bloqueiam o canal de potássio hERG / Kv11.1 codificado por KCNH2 e podem prolongar potencialmente o QTc, com risco de arritmias cardíacas.

Realizar, sempre que possível, um ECG e calcular QTc.

Pesquisar alergia e interações dos medicamentos a serem utilizados.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br

Não é Recomendado o uso de hidroxicloroquina com nenhum dos seguintes medicamentos.

Amisulprida; Aurotioglucose; Bepridil, Cisaprida, Dronedarona, Mesoridazina, Pimozida, Piperquina, Saquinavir, Sparfloxacin, Terfenadina, Tioridazina, Ziprasidona

BIBLIOGRAFIA

Al-Bari, MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. Doi: 10.1002/prp2.293

Arentz, et al. 2020. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.

Bai, et al; 2020. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. Doi: 10.1001/jama.2020.2565

Bosseboeuf, et al; 2018. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. J Antivirals Antiretrovirals. 2018;10(1):6–11.

CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Caring for Patients at Home. Revisado em 3 de maio de 2020. www.cdc.gov

CDC. 27.Symptoms of Novel Coronavirus (2019-nCoV) – CDC. <https://www.cdc.gov/>

Cennimo, D.J. What is the role of hydroxychloroquine plus azithromycin in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? <https://www.medscape.com/answers/2500114-197472/what-is-the-role-of-hydroxychloroquine-plus-azithromycin-in-the-treatment-of-coronavirus-disease-2019-covid-19>

Chen, et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chung, et. al; 2020 – CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). <https://doi.org/10.1148/radiol.20200230>

Clinical Trials. Azithromycin: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=AZITHROMYCIN&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Anticoagulation. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=anticoagulant&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Enoxaparin. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ENOXAPARIN&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Heparin. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=heparin&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Hydroxychloroquine. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=Hydroxychloroquine&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Ivermectin <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid&term=ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Methylprednisolone. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=prednisolone&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Heparin. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=HEPARIN&cntry=&state=&city=&dist=>

Clinical Trials. Zinc. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ZINC&cntry=&state=&city=&dist=>

Courtney, et al; 2020. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>

Du, et al; 2020. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. Doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC

PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020. LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br

Fang, et al; 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
Gao, et al; 2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Doi: 10.5582/bst.2020.01047.
Garcia-Cremades, et al; Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. Doi: 10.1002/cpt.1856.
Gautret, et al; 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
Guan, et al. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
HEALTH EUROPA. May 2020. Could azithromycin prevent NHS workers from developing COVID-19? https://www.healtheuropa.eu/azithromycin-prevent-nhs-workers-developing-covid-19/99271/
Huang, et al; 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 020 Jan 24 [Epub ahead of print].
Imperial College London: 25. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV - 25 January 2020 - Imperial College London
Keyaerts, et al; 2009. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. doi: 10.1128/AAC.01509-08
Kim, et al; 2020. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. Doi:10.1001/jama.2020.6266
Lagier JC & Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. <i>Curr Opin Infect Dis.</i> 2018 Dec;31(6):463–470.
Lee, et al; 2020. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105988 .
Levantovsky & Vabret, 2020. Hydroxychloroquine: small effects in mild disease. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0315-4
Li, et al; 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
Ling, et al; 2020. Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. <i>Crit Care Resusc.</i> 2020 Apr 6. [Epub ahead of print].
Liu, et al; 2020. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0
Qin, et al; 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
Read, et al; 2017. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling. https://doi.org/10.1038/ncomms15245
Read, et al; 2019. 43. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. <i>Adv Nutr</i> 2019;10:696–710.
Rothe, et al; 2020. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
Ruan, et al; 2020. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
Savarino, et al; 2003. 9. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5
Song, et al, 2020. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274
Tang, et al; 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. doi: 10.1111/jth.14768.
Vincent, et al; 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. <i>Virology</i> 2005 Aug 22;2:69.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br

Yan, et al; Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. doi: 10.1002/alr.22579
Yang, et al; 2004. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. J Virol. 2004 Jun;78(11):5642-50.
Yao, et al; 2020. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). doi: 10.1093/cid/ciaa237.
Young, et al; 2020. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. doi: 10.1001/jama.2020.3204
Yu, et al; 2020. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980
Wang, et al; 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
Wang, et al; 2020. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843
Wong, et al; 2019. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
World Health Organization. Published January 12, 2020. Novel Coronavirus – China. https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/ .
WSJ/OPINION; May 112020. An Update on the Coronavirus Treatment. Hydroxychloroquine and azithromycin continue to show results for patients. https://www.wsj.com/articles/an-update-on-the-coronavirus-treatment-11585509827
Wu, et al; 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
Wu & McGoogan; 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
Zhang, et al; 2020. Liver injury in COVID-19: management and challenges. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
Zhang, et al; 2020. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046
Zhou, et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
Zhu, et al; 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
Zhu, et al; 2020. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br

Heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina e os heparinoides, são clinicamente aprovadas como agentes anticoagulantes e antitrombóticos, com excelente perfil de segurança, estabilidade, biodisponibilidade e farmacocinética. A heparina é polissacarídeo polianiónico sulfatado pertencente à família dos glicosaminoglicanos que evita a infecção por uma variedade de vírus, se adicionada exogenamente, incluindo a cepa de coronavírus associada ao SHSR1, além de flavivírus, herpes, influenza e HIV. As últimas evidências mostram, *in vitro*, que a adição de heparina (100 µg/mL) às células *vero* inibe a invasão por SARS-CoV-2 em 70%. Nesta pesquisa foi também demonstrada que a heparina se liga ao domínio de ligação ao receptor de proteína Spike (S1) e induz uma alteração conformacional. A enoxaparina, um anticoagulante clínico de baixo peso molecular, também se liga à proteína S1 RBD e induz alterações conformacionais. Esses achados têm implicações para o rápido desenvolvimento de uma terapêutica de primeira linha, redirecionando a heparina, bem como para os antivirais baseados em GAG poliproteína contra SARS-CoV-2 e outros *Coronaviridae*.

**PROPOSTA DE TRATAMENTO DA COVID-19 DEPENDENDO DA FASE, NO MOMENTO DO
DIAGNÓSTICO. 4ª ATUALIZAÇÃO – 13-05-2020.
LIBERADA PARA SINDICATO DOS MÉDICOS DO CEARÁ**

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA UNIFAC-NPDM
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Bairro Rodolfo Teófilo
betemora@ufc.br**