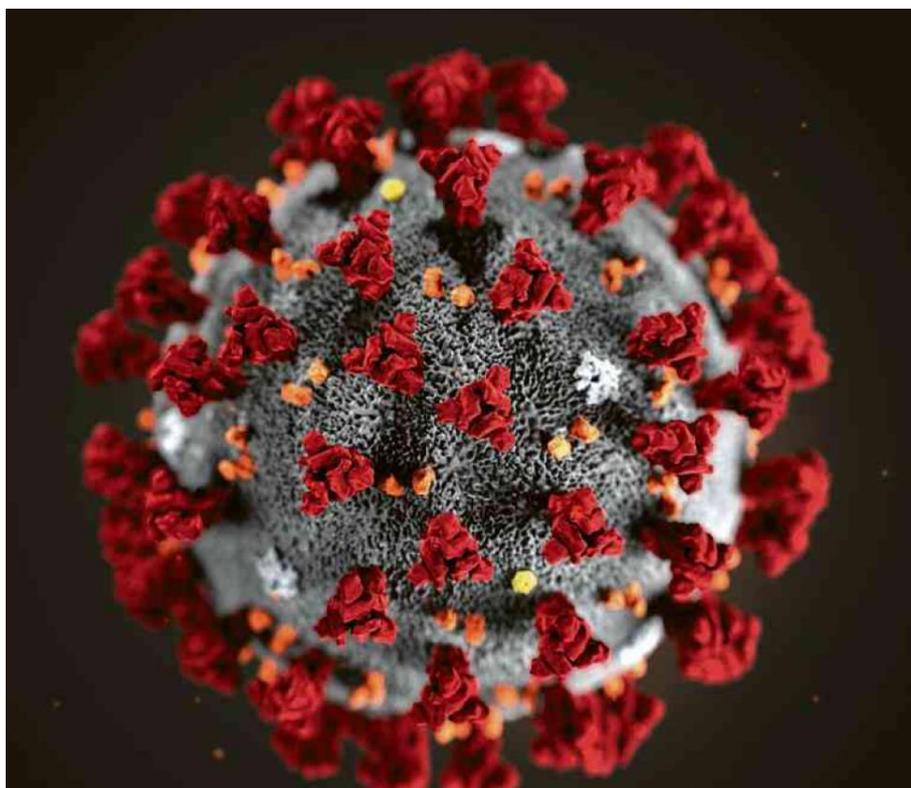


**RESULTADOS TERAPÊUTICOS DE INTERVENÇÕES
MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES SUSPEITOS OU
CONFIRMADOS DE COVID-19 NO BRASIL:
PROPOSTA PARA DOCUMENTAÇÃO SISTEMÁTICA
DE CASOS ATENDIDOS NA FASE INICIAL**



Flávio Dantas

**São Paulo
Julho / 2020**

RESULTADOS TERAPÊUTICOS DE INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE COVID-19 NO BRASIL: PROPOSTA PARA DOCUMENTAÇÃO SISTEMÁTICA DE CASOS ATENDIDOS NA FASE INICIAL

RESUMO

A infecção humana causada pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19), diagnosticada como pneumonia de causa desconhecida originalmente na cidade de Wuhan (China), foi considerada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde. Sua transmissibilidade parece ser bastante elevada, tendo afetado mais de dez milhões de pessoas em todo o mundo e provocado mais de 500 mil mortes. Surgiu no Brasil em fevereiro de 2020, inicialmente na cidade de São Paulo. Afeta de forma mais grave os idosos e portadores de algumas comorbidades (tais como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes, câncer, DPOC e doenças cerebrovasculares, entre outras), tendo uma sintomatologia variável e tratamentos empíricos que estão sendo testados de forma mais rigorosa desde o seu aparecimento. Na ausência de vacina para proteção dos sadios, tem sido adotada a estratégia de isolamento social e tratamento com medidas de suporte geral e/ou avançado. Neste contexto, cabe investigar a contribuição de intervenções medicamentosas no enfrentamento precoce da doença, notadamente no alívio dos sintomas desconfortáveis por ela provocados em sua fase inicial e eventual interrupção da progressão da doença, com acompanhamento e registro dos resultados obtidos. Com a proposta se pretende sistematicamente coletar, durante o período em que durar a pandemia da COVID-19 no Brasil, informações de pacientes suspeitos clinicamente ou laboratorialmente diagnosticados com a doença, tratados com medicamentos escolhidos de acordo com protocolos de autoridades locais de saúde ou segundo o tirocínio do médico. Todos os medicamentos deverão estar regularmente registrados na Anvisa, embora sem indicações específicas para a COVID-19. Serão avaliados os efeitos no estado de saúde do paciente, por meio de escores e escalas clínicas, bem como aspectos relacionados à segurança do medicamento, variação na duração da doença e medicamentos mais associados a eventuais sucessos terapêuticos. Questionário padronizado e específico para a COVID-19 foi elaborado e disponibilizado em formulários google para preenchimento dos médicos colaboradores do estudo durante o acompanhamento dos pacientes. Os dados serão armazenados em planilhas eletrônicas e serão analisados com técnicas estatísticas descritivas e inferenciais. Todos os dados dos pacientes serão coletados de forma totalmente anonimizada para proteger a privacidade dos pacientes, que serão identificados no formulário eletrônico, única e exclusivamente, por um código alfanumérico, escolhido pelo seu médico assistente e registrado no seu prontuário médico. Dada a situação pandêmica, nos casos em que não for possível o atendimento presencial será enviado uma folha de informações sobre o estudo e TCLE para preenchimento pelo paciente, bem como feitas as teleconsultas de seguimento para acompanhamento do caso. Além de gerar o desenvolvimento de novas aplicações da telemedicina, a proposta pode ser útil na coleta de informações que poderão ser utilizadas em futuros estudos multicêntricos randomizados e controlados para tratamento medicamentoso de quadros epidêmicos, podendo servir também como modelo para novos estudos clínicos de avaliação dos benefícios de intervenções medicamentosas em outras doenças ou agravos à saúde.

Descritores: Covid-19, Preparações Farmacêuticas, Coleta de Dados, Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde

OUTCOMES RESEARCH OF PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS IN SUSPECTED OR CONFIRMED PATIENTS WITH COVID-19 IN BRAZIL: A PROPOSAL FOR SYSTEMATIC DATA COLLECTION DURING VIRAL REPLICATION PHASE

ABSTRACT

Infection in humans caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19), diagnosed as pneumonia of unknown cause originally in the city of Wuhan (China) in December 2019, was considered a pandemic by the World Health Organization. Its transmissibility seems to be quite high, affecting more than ten million people worldwide and causing more than 500 thousand deaths. It appeared in Brazil in February 2020, initially in the city of São Paulo. It affects more severely the elderly and people with some comorbidities (such as cardiovascular diseases, high blood pressure, diabetes, malignancy, chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease, among others), with a rich clinical symptomatology. Empirical treatments are being tested in more rigorous clinical trials. In the absence of a vaccine to protect the healthy, the strategy of social isolation and treatment with general and / or advanced support measures has been adopted. In this context, it is worth investigating the potential contribution of some pharmacological interventions for relieving the distressing symptoms caused by coronavirus in its initial phase or stop its progression, together with monitoring and recording outcomes collected by doctors. This protocol intends to collect information from suspected or confirmed cases of COVID-19 patients, during the current pandemic in Brazil. The patients will be attended by doctors that will evaluate their clinical situation and will decide on the appropriate prescription following local clinical protocols or their own clinical expertise. All medicines must be registered in Anvisa (Brazilian regulatory agency for medicines), even if no indication stated for treating COVID-19. The effects on patients' health status will be evaluated by means of scores and clinical scales, together with measures on safety, duration of the disease and medicines better related with good results. A standardized and specific questionnaire for COVID-19 had been designed and will be available on google forms to be filled out by doctors during the study. The data will be stored in electronic spreadsheets and will be analysed using descriptive and inferential statistical techniques. All patient data will be collected in a completely anonymous way to protect patients' privacy. Patients will be identified exclusively by an alphanumeric code, to be registered in doctors' medical records. Given the pandemic situation, in cases in which face-to-face health care is not obligatory, an information sheet about the study will be sent to the patient in order to get the informed consent. Teleconsultations will take place in some cases for follow-up of patients. In addition to enlarge telemedicine applications, this project also aims to collect useful information that could be used in future randomized and controlled multicentre trials to evaluate the role of pharmacological interventions in epidemic or transmissible diseases. It could also be helpful for designing clinical studies using pharmaceutical preparations in other diseases or health problems.

Keywords: Covid-19; Pharmaceutical Preparations; Data Collection; Outcome Assessment, Health Care

RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS DE COVID-19 EN BRASIL: PROPUESTA DE DOCUMENTACIÓN SISTEMÁTICA DE LOS CASOS OBSERVADOS EN LA FASE INICIAL

RESUMEN

La infección en humanos causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), diagnosticada como neumonía de causa desconocida originalmente en la ciudad de Wuhan (China) en diciembre de 2019, fue considerada una pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Su transmisibilidad parece ser bastante alta, afectando a más de diez millones de personas en todo el mundo y causando más de 500 mil muertes. Apareció en Brasil en febrero de 2020, inicialmente en la ciudad de São Paulo. Afecta más severamente a los ancianos y personas con algunas comorbilidades (como enfermedades cardiovasculares, presión arterial alta, diabetes, malignidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cerebrovascular, entre otros), con una rica sintomatología clínica. Los tratamientos empíricos se están probando en ensayos clínicos más rigurosos. En ausencia de una vacuna para proteger a los sanos, se ha adoptado la estrategia de aislamiento social y tratamiento con medidas de apoyo generales y / o avanzadas. En este contexto, se puede investigar la contribución potencial de preparaciones farmacéuticas para aliviar los síntomas causados por el coronavirus en su fase inicial o interrupción de progresión de la enfermedad, junto con el monitoreo y registro de los resultados recopilados por los médicos. Este protocolo tiene la intención de recopilar información de casos sospechosos o confirmados de pacientes con COVID-19, durante la pandemia actual en Brasil. Los pacientes serán atendidos por médicos que evaluarán su situación clínica y prescribirán medicamentos según protocolos clínicos locales o por decisión propia conforme su expertise clínica. Todos los medicamentos prescritos deberán estar registrados en Anvisa (Agencia Brasileña de regulación de medicamentos), aún sin indicaciones precisas para la COVID-19. Los efectos sobre el estado de salud de los pacientes se evaluarán mediante puntajes de síntomas y escalas clínicas, junto con medidas de seguridad, duración de la enfermedad y revelación de medicamentos más asociados con buenas respuestas clínicas. Se diseñó un cuestionario estandarizado y específico para COVID-19, que estará disponible en los formularios de Google para que los médicos lo completen durante el estudio. Los datos se almacenarán en hojas de cálculo electrónicas y se analizarán mediante técnicas estadísticas descriptivas e inferenciales. Todos los datos del paciente se recopilarán de forma completamente anónima para proteger la privacidad de los pacientes. Los pacientes serán identificados exclusivamente por un código alfanumérico, que se registrará en los registros médicos de los médicos. Dada la situación de pandemia, en los casos en que la atención médica presencial no es obligatoria, se enviará una hoja de información sobre el estudio al paciente para obtener el consentimiento informado. Se realizarán tele consultas en algunos casos para el seguimiento de los pacientes. Además de ampliar las aplicaciones de telemedicina, este protocolo también tiene como objetivo recopilar información útil que podría utilizarse en futuros ensayos multicéntricos controlados y aleatorizados para evaluar el papel de preparaciones farmacéuticas en enfermedades epidémicas o transmisibles. También podría ser útil para diseñar estudios clínicos con medicamentos en otras enfermedades o problemas de salud.

Palabras clave: Covid-19; Preparaciones Farmacéuticas; Recolección de datos; Evaluación de Resultado en la Atención de Salud

APRESENTAÇÃO

*"Não acredite em algo
apenas por lhe ser apresentado o testemunho escrito
de algum sábio antigo;
Não acredite em algo
baseado só na autoridade de mestres e sacerdotes;
Aquilo, porém, que estiver de acordo com sua razão,
E, depois de minucioso estudo,
for confirmado pela sua experiência,
Conduzindo ao seu próprio bem
E ao de todas as outras coisas vivas,
A isto aceite como verdade;
Use-o para guiar sua conduta".*

Sakyamuni (563 a.C- 483 a.C)

A pandemia de COVID-19 vem trazendo muito sofrimento à humanidade, afetando milhões de pessoas e levando à morte centenas de milhares, em sua maioria idosos ou com doenças pré-existentes. Epidemias são recorrentes no mundo, e provocam crises nos sistemas de saúde, gerando ao mesmo tempo oportunidades para o desenvolvimento de novas alternativas de prevenção e resolução.

Em situações de pandemia e na ausência de tratamento comprovadamente eficaz, faz-se necessária a obtenção de informações advindas de um maior número de pacientes tratados (ou não) de diferentes formas, por profissionais capacitados e segundo um procedimento sistemático de observação que permita a comparação de resultados, para uma melhor avaliação preliminar de sua efetividade na prática. Em artigo crítico à Resolução CFM nº 1499/98, publicada no *Jornal Medicina* do CFM (Nº 103, Março/1999, p. 8-9), abordei a questão da ética e pesquisa médica num contexto de incerteza. Entre outras sugestões, foi lembrado o papel que pode ser desempenhado pelos Conselhos de Medicina no estímulo e cooperação na elaboração de protocolos de observação clínica rigorosamente construídos (estudos observacionais ou quase-experimentais) bem como junto a agências financiadoras e centros de pesquisa para realização de estudos controlados em questões com impacto na saúde da população. Creio ser este o caso da presente situação, e que poderá se repetir em outras situações futuras.

Entre outras opções, os estudos de resultados terapêuticos (*outcomes research*) se constituem numa oportunidade barata e de execução mais fácil para avaliação de desfechos clínicos de interesse dos médicos e dos pacientes. Suas informações poderão ser muito úteis, em situações de pandemia, para o planejamento de estudos posteriores mais rigorosos e controlados, além de mais dispendiosos, para avaliação da eficácia de procedimentos profiláticos e terapêuticos com resultados empíricos já sabidos e com expectativa de obtenção de resultados mais favoráveis. Em relação à COVID-19, os resultados deverão ser interpretados com a necessária cautela, após a introdução de um determinado tratamento ou esquema terapêutico, separando os desfechos de grupos com maior propensão ao desenvolvimento de quadros mais graves daqueles com aparente menor risco.

Este protocolo de pesquisa foi elaborado com o propósito de contribuir para a coleta de informações, em maior quantidade e melhor qualidade, sobre os efeitos de diferentes intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19. Foi inicialmente elaborado com foco na terapêutica homeopática para uso aberto em estudos clínicos, sendo disponibilizada para acesso público na BVS Saúde (<https://pesquisa.bvsalud.org/homeopatia/resource/pt/biblio-1088074>). Está orientado para o benefício dos pacientes e a melhoria da atenção à saúde numa perspectiva coletiva, aberto a diferentes condutas médicas e protocolos clínicos elaborados em variados contextos, numa concepção que visou incorporar simplicidade com rigor científico. O formulário de relato de caso foi elaborado com base em escalas clinimétricas, uma delas adotada pela OMS, para avaliar os desfechos mais importantes da COVID-19 em ensaios clínicos.

Como prevê a Declaração de Helsinque, em seu último parágrafo sob o título “intervenções não comprovadas na prática clínica”, o médico poderá usar uma intervenção não comprovada se em seu julgamento ela poderá mais beneficiar do que causar mal ao paciente, devendo antes esclarecer o paciente ou representante legal e documentar os seus resultados, disponibilizando-os publicamente, os quais poderão servir para futura pesquisa de avaliação da eficácia e segurança da intervenção. Esta também foi a prudente deliberação do Conselho Federal de Medicina ao ser consultado sobre a utilização da cloroquina em pacientes com COVID-19. Espero que este protocolo seja um instrumento a ser aplicado para geração de informações clínicas concretas e mais organizadas que ajudem a restabelecer mais rapidamente a saúde dos pacientes com COVID-19 ou impeçam a progressão para estágios mais graves da doença. Ou ainda ser útil para futuras ocasiões, em linha com o ditado chinês que alerta para cavar o poço bem antes de sentir sede.

Este trabalho se embasou em pesquisa de pós-doutorado, com apoio do CNPq, desenvolvida no Royal London Homeopathic Hospital em 1995/1996, em trabalho conjunto com o seu Diretor de Pesquisa Dr. Peter Fisher, amigo e brilhante pesquisador que nos deixou precocemente. O modelo de avaliação de efetividade de procedimentos terapêuticos, desenvolvida para aplicação no SUS, numa perspectiva comunitária, ou na prática particular, está descrito mais detalhadamente na referência 40, tendo como referência a terapêutica homeopática. Mas é facilmente adaptável a outras terapêuticas e procedimentos médicos, que podem ser usados de forma combinada como no caso da COVID-19, sendo cada vez mais viável a sua aplicação com a disponibilização gratuita de ferramentas eletrônicas que auxiliam a coleta de dados e sua agregação.

Este protocolo pode ser utilizado livremente por qualquer médico avesso a preconceitos, instituição médica ou gestores de saúde, e adaptado às necessidades de cada realidade, sem necessidade de permissão prévia pelo autor. O formulário google que permite a entrada de dados está disponível em <https://forms.gle/ghTFhWB4GjzcyNE46>. A união faz a força, e saber e não fazer é ainda não-saber. A medicina é uma só, a ser exercida com autonomia e para o benefício do paciente e da coletividade, sem separatismos entre “homens com as mesmas nobres tradições, as mesmas esperanças, os mesmos objetivos e ambições” como defendeu William Osler em seu discurso de despedida ao deixar a John Hopkins University para lecionar em Oxford.

Este é um momento difícil para a humanidade, e em particular para os médicos e demais profissionais da saúde, confrontados entre fazer o bem numa situação de alta incerteza e o uso distorcido e desinformado da arte e ciência da medicina. Momento de aprendizagem de lições, como a deixada por um médico que, aos 73 anos e bem consciente das tentações do dinheiro, resolveu tornar público o que entendia como uma grande descoberta para o bem dos pacientes, tendo escrito no prefácio do seu livro que:

“Se eu não soubesse para qual propósito eu fui colocado na terra – tornar-me melhor o máximo possível e tornar melhor todas as coisas ao meu redor que estão dentro do meu poder de melhorar – eu deveria me considerar como bastante desprovido da prudência mundana em tornar conhecido para o bem comum, antes mesmo de minha morte, uma arte que eu sozinho domino, e que está dentro do meu poder para torna-la tão lucrativa quanto possível ao simplesmente mantê-la secreta”. [Samuel Hahnemann, **Tratado de Doenças Crônicas, 1828**]

Flávio Dantas

CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7986022223936058>

S U M Á R I O

Justificativa	1
Finalidade	9
- Questão principal	9
- Questões secundárias	9
Aspectos ético-legais.....	9
Metodologia.....	11
- Descrição geral	11
- Desenho	12
- Tamanho da amostra	12
- Desfechos clínicos primários.....	12
- Desfechos clínicos secundários.....	12
- Duração.....	12
- Distribuição do medicamento.....	12
- Admissão.....	12
- Critérios de inclusão.....	12
- Critérios de exclusão.....	13
- Critérios de desligamento	13
- Critérios de interrupção.....	13
- Médicos	14
- Diagnóstico da COVID-19.....	14
- Procedimentos previstos.....	14
- Monitoramento de efeitos adversos.....	14
- Organização e análise dos dados.....	14
Anexo 1 : Formulário de relato do caso.....	16
Anexo 2: Termo de Comunicação e Autorização de Tratamento Excepcional para COVID-19 e uso de informações línicas.....	21

JUSTIFICATIVA

A medicina, e seus profissionais, é confrontada diariamente com a necessidade de produzir decisões com o máximo de certeza num cenário de permanente incerteza. Como já afirmava no século passado o professor William Osler, “a medicina é uma ciência da incerteza e uma arte da probabilidade”. Esta incerteza tem raízes imutáveis, alimentadas pela coexistência continuada da semelhança e da diferença entre os seres humanos, sendo permeada pela ignorância humana sobre os fenômenos da natureza e suas sutis interações. O exercício da Medicina se constitui num permanente desafio científico, pois incorpora elementos de simplicidade e complexidade num ambiente em que são produzidos conhecimentos e tecnologias numa incontrolável velocidade.

A avaliação de tecnologias terapêuticas de uso médico tem sido marcada por uma tensão entre a aplicação de estratégias fundadas em modelos biomédicos - enfatizando eficácia, significância estatística e análise de grupos - e o uso de estratégias baseadas em modelos humanísticos (ou biopsicossociais) que privilegiam a efetividade, a relevância clínica e a análise de resultados individuais¹ De acordo com a Associação Internacional de Epidemiologia², a *eficácia* se refere ao grau em que uma específica intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um resultado benéfico sob *condições ideais*, enquanto que a *efetividade* indica o grau em que aqueles produzem o que é esperado que eles produzam para uma determinada população quando utilizados em *circunstâncias rotineiras*.

Idealmente a determinação da eficácia se faz por meio de estudos clínicos randomizados controlados (ERC) enquanto a avaliação da efetividade demanda uma diversidade maior de estratégias, incluindo desde estudos observacionais (coortes, casos-controles, avaliação de desfechos clínicos) até estudos randomizados comparando tratamentos diferentes no ambiente operacional real em que se efetua o atendimento, incluindo questões econômicas³. As duas estratégias de abordagem na pesquisa em seres humanos são importantes e ao mesmo tempo complementares: o ser humano é ao mesmo tempo semelhante a todos os outros seres humanos (validando o modelo biomédico) e também diferente de todos os outros seres humanos (validando assim o modelo humanístico ou biopsicossocial).

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem privilegiado o tipo de estudo como o fator decisivo para julgar a validade científica das conclusões em medicina e definiu *a priori*, uma hierarquia de força da evidência para qualquer tipo de intervenção médica, centrada no modelo biomédico e em testes de drogas. Na área terapêutica os ERCs ou revisões sistemáticas de estudos randomizados estavam no topo da hierarquia até setembro de 2000, quando se entronizou o estudo randomizado individualizado (n=1), novamente sem base em ‘evidências’, como de maior validade⁴. Isto se deveu, possivelmente, pela mínima similaridade dos voluntários nos ERCs com os pacientes atendidos na vida real pelos médicos (reduzida validade interna), notadamente na atenção primária, com comorbidades e espectros da doença que não foram contemplados nos protocolos dos ERCs⁵. Torna-se oportuna, portanto, a realização de estudos de efetividade, desenvolvidos em condições mais reais da atenção médica, para verificar os efeitos de intervenções terapêuticas, usadas em conjunto com outras medidas educacionais e terapêuticas que são adotadas na prática clínica do médico.

¹ Diamond GA, Denton TA. Alternative Perspectives on the Biased Foundations of Medical Technology Assessment. *Ann Intern Med* 1993;118:455-64.

² Last JM (ed). A dictionary of epidemiology. 3.ed. New York: Oxford University Press, 1995. p. 52.

³ Simon G, Wagner E, Vonkorff M. Cost-effectiveness comparisons using “real world” randomized trials: the case of new antidepressant drugs. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 363-373.

⁴ Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS. For the Evidence-Based Medicine Group. Users' Guides to the Medical Literature. XXV: Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. *JAMA* 2000;284:1290-6.

⁵ Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. *J Fam Pract.* 1999; 48:350-5.

Em reunião conjunta dos grupos de trabalho sobre serviços de prevenção à saúde nos EUA e Canadá, definiu-se como principal critério para analisar a efetividade de qualquer prática médica o balanço positivo do benefício sobre os prejuízos⁶. Simplesmente, uma prática médica é efetiva se após sua utilização ela produziu mais bem do que mal. Este conceito é importante pois inclui os efeitos adversos das intervenções clínicas como parte da avaliação de sua efetividade, não se contentando apenas com a sua capacidade de reduzir a incidência ou gravidade da condição em estudo.

A infecção humana provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) foi inicialmente diagnosticada em dezembro de 2019 no estado de Hubei (China), sendo ainda controversa a hipótese de ocorrência de transmissão de animais para humanos num mercado de animais vivos na cidade de Wuhan, capital do estado⁷. A transmissão entre humanos ocorre principalmente pelo contato de gotículas respiratórias oriundas de pacientes doentes e sintomáticos, parecendo ser cada vez mais plausível a hipótese de transmissão a partir de indivíduos assintomáticos ou pré-sintomáticos. O período de incubação é variável, sendo a média de 7 dias, com mediana de 5 dias para desenvolvimento de pneumonia após os primeiros sintomas no grupo que evoluiu para a forma grave⁸, demorando 14 dias (mediana) para o óbito (6-41 dias). As manifestações clínicas iniciais são similares às de uma síndrome gripal e podem incluir febre, calafrios, fadiga acentuada, tosse seca, mialgia, cefaléia, congestão nasal, congestão conjuntival, dor de garganta, palpitação, alterações no olfato e paladar (anosmia, disgeusia), náuseas/vômitos, diarreia, rash cutâneo e, com o passar do tempo, dispneia indicativa de pneumonia intersticial, que pode vir acompanhada de expectoração ou de sintomas torácicos como dor em aperto. A pneumonia é melhor objetivada por meio de tomografia computadorizada, com várias áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de opacidade ou consolidação em vidro fosco, além de frequente linfopenia e elevação dos marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa sérica (ultra sensível) e citocinas pró-inflamatórias com o avanço da doença, acompanhado de alterações no coagulograma como elevação do D-dímero.

Os idosos e pessoas com outras doenças associadas (especialmente diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, câncer e imunodeficiências, entre outras) estão mais propensos a desenvolver a síndrome respiratória aguda grave, com letalidade mais acentuada. O teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de COVID-19 na fase aguda da doença, especialmente entre o 3º e 7º dias de início da doença, usa técnicas de biologia molecular (*transcriptase reverse polymerase chain reaction*/RT-PCR ou PCR em tempo real), em amostras coletadas da nasofaringe até o 8º dia após os sintomas iniciais. Podem sofrer influência do tipo de amostra coletada e do tempo de evolução do quadro. A partir aproximadamente de decorridos oito dias do surgimento dos sintomas iniciais, estão indicados os “testes rápidos” realizados por imunocromatografia no soro dos indivíduos para dosagem de anticorpos IgM e IgG ao SARS-CoV-2, os quais podem diagnosticar tanto doença ativa ou pregressa. Em casos graves (com febre alta, pneumonia ou dificuldade de respirar) devem ser solicitados vários exames, sendo mais comum encontrar leucopenia, linfopenia, leucocitose e transaminases hepáticas elevadas, ao lado de neutrofilia, trombocitopenia e elevação de creatinina sérica⁹.

Diversos tratamentos têm sido propostos para as diversas fases da COVID-19, sendo estranhamente muito escassos os resultados terapêuticos sobre intervenções realizadas na primeira fase da doença, que

⁶ Woolf SH et al. Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations: a report by the Canadian Task Force on the periodic health examination. *J Clin Epid* 1990; 43:891-905.

⁷ Li Q et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New Eng J Med* 2020; 382:1199-207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316 .

⁸ Guan W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med* 2020; 382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para Manejo de Pacientes com COVID-19. Disponível em : <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--o--esManejoPacientes.pdf>. Acessado em 27/06/2020.

engloba a replicação viral no organismo, e que poderiam evitar hospitalizações posteriores. Alguns tratamentos vêm sendo empiricamente adotados por autoridades de saúde na fase inicial para controlar a replicação viral, sem provas científicas de sua eficácia dado o ineditismo da situação. Entre os medicamentos mais utilizados no mundo se destacam a cloroquina e a hidroxicloroquina. A cloroquina (principalmente o difosfato) e a hidroxicloroquina, em estudos *in vitro*, parecem bloquear a entrada do vírus nas células por aumentar nos endossomos o pH requerido para a fusão da célula com o vírus e por interferir com a glicosilação nos receptores celulares do SARS-CoV¹⁰. A hidroxicloroquina apresenta atividade *in vitro* com um menor EC₅₀ para SARS-CoV-2 em comparação com a cloroquina depois de 24 horas de crescimento (hidroxicloroquina: EC₅₀ = 6.14 µM e cloroquina: EC₅₀ = 23.90 µM)¹¹.

A cloroquina foi descoberta em 1934 por um pesquisador da indústria farmacêutica alemã, fazendo parte atualmente da lista de medicamentos essenciais da OMS, que incorpora os medicamentos mais eficazes, seguros e úteis num sistema de saúde. A hidroxicloroquina foi patenteada em 1951 e os direitos de patente estão expirados há décadas, sendo possível sua produção por qualquer laboratório ou país. O difosfato de cloroquina e a hidroxicloroquina têm sido usados desde então no tratamento de pacientes com malária provocada pelo *Plasmodium vivax* (uso de 4 comprimidos de cloroquina base de 150 mg no primeiro dia – equivalente a 1 g de difosfato de cloroquina e 3 comprimidos nos dias 2 e 3) e na quimioprevenção de malária (até 600mg/semana de cloroquina base ou 1g de difosfato de cloroquina). A hidroxicloroquina tem sido mais utilizada, por causar menos efeitos adversos, em doenças inflamatórias crônicas como lúpus e artrite reumatoide (doses de ataque de 400 a 800 mg de hidróxido de cloroquina e doses de manutenção de 200 a 400 mg diários). O perfil farmacológico da cloroquina, segundo nota da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas¹², é bastante seguro, embora seu uso indiscriminado e sem acompanhamento médico, ou associado a alguns outros medicamentos, pode expor o indivíduo a efeitos adversos graves, notadamente o bloqueio fascicular que pode evoluir para bloqueio atrioventricular total, potencialmente fatal, ou prolongamento do intervalo QT com aumento do risco de morte súbita.

Apesar da propalada alta periculosidade, pela mídia leiga, no uso de cloroquina em pacientes com COVID-19, os membros do grupo de estudo de antimaláricos da OMS não concluíram existir um risco maior de morte súbita com os antimaláricos, considerando o uso extensivo por mais de 50 anos e administração de centenas de milhões de doses dadas para o tratamento de malária no mundo inteiro, sendo associado a baixo risco de cardiotoxicidade¹³. Para a American Heart Association, a cloroquina e hidroxicloroquina causam toxicidade direta do miocárdio e exacerbam a disfunção miocárdica subjacente (nível de evidência C), porém esta se desenvolve de forma intermediária ou tardia e ocorre após exposição a altas doses por longo prazo, sendo reversível¹⁴. Numa amostra de 167 pacientes que ingeriram de 1,7 a 7,3 g de cloroquina (média de 4,5g, tendo 26% ingerido mais de 5g), Clemessy et al. concluíram que "a taxa de mortalidade em pacientes com intoxicação aguda por cloroquina, incluindo aqueles pacientes bastante graves para serem encaminhados para uma unidade especial de tratamento, pode ser limitada a menos de 10%. Esse achado parece ser verdadeiro mesmo em pacientes com ingestão maciça. Não conseguimos

¹⁰ Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 11, 2020. doi:[10.1016/j.ijantimicag.2020.105938](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938)

¹¹ Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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). *Clin Infect Dis*. Published online March 9, 2020.

¹² SOBRAC. Alterações cardíacas secundárias ao uso da cloroquina. Disponível em: <https://sobrac.org/home/alteracoes-cardiacas-secundarias-ao-uso-de-cloroquina/>. Acessado em 27/06/2020.

¹³ WHO. The Cardiotoxicity of Antimalarials. World health Organization-Malaria policy Advisory Committee meeting 2017 - <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>.

¹⁴ American Heart Association. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000426>.

correlacionar a mortalidade com a quantidade ingerida segundo a história clínica, embora a taxa de mortalidade se correlacione com a concentração de cloroquina no sangue”¹⁵.

Após os resultados favoráveis da cloroquina em estudos observacionais no exterior^{16, 17} foi realizado outro estudo observacional no Brasil por operadora de saúde especializada em cuidados de saúde em idosos. Este estudo mostrou significativa redução para 1,17% das internações hospitalares, sem mortes, nos pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina + azitromicina (n= 412) até 7 dias após o início dos sintomas (naqueles que iniciaram após 7 dias a taxa foi de 3,2%) enquanto nos que não utilizaram (n=224) a taxa de internação foi de 5,4%, e se comparada com o grupo tratado precocemente até 7 dias foi 4,6 vezes maior, além de terem ocorrido 5 mortes¹⁸. Seus resultados, entretanto, não puderam ser replicados em outros estudos observacionais, após a suspensão de autorização do estudo que havia sido concedida pela CONEP e consequente impossibilidade de aceite para publicação em revistas médicas revisadas por pares. Artigo de revisão posterior, que incluiu dois ensaios clínicos controlados e resultados empíricos em mais de 300.000 doentes infectados e tratados com hidroxicloroquina, concluiu que a hidroxicloroquina deveria estar amplamente disponível e ser precocemente utilizada no início da doença¹⁹. Em novo estudo retrospectivo com 2.541 pacientes atendidos consecutivamente num complexo hospitalar dos Estados Unidos, guiado por protocolos pré-definidos que previam o tratamento nas primeiras 48 horas após a admissão, o uso isolado da hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia no primeiro dia e 200 mg 2x /dia nos dias 2 a 5) ou combinada à azitromicina (500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias 2 a 5) reduziu significativamente a mortalidade quando comparada com pacientes que não tomaram nenhum destes medicamentos Não foram observados com tais doses efeitos adversos graves, tendo sido adotado um rigoroso monitoramento do ritmo cardíaco e dos eletrólitos²⁰..

Com a vigência das novas orientações do Ministério da Saúde para o manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, foi recomendado o uso do difosfato de cloroquina 500mg de 12/12h (300mg de cloroquina base) no primeiro dia e, do segundo ao quinto dia, 500mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) associado à azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias. Alternativamente poderá ser substituído o difosfato de cloroquina pelo sulfato de hidroxicloroquina, na dose de 400mg 12/12h no primeiro dia, e do segundo ao quinto dia 400mg por dia²¹. Estas doses totais recomendadas pelo Ministério da Saúde para pacientes com sintomas leves e nos momentos iniciais de instalação da COVID-19 são quase sete vezes mais baixas do que as doses totais de cloroquina utilizadas num grupo de pacientes em estado muito grave, aparentemente sem a observância de rigoroso monitoramento de arritmias e equilíbrio hidroeletrólítico desde a admissão, que tiveram significativa mortalidade e levou à suspensão do uso das altas doses 13 dias após seu início, e que despertaram uma reação forte contra o uso da cloroquina após apressada publicação em respeitada revista médica americana e manchetes na mídia internacional e nacional.

¹⁵ Clemessy JL. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Critical Care Medicine*, 1996; 24(7):1189-95., DOI: 10.1097/00003246-199607000-00021

¹⁶ Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARSCoV-2. *Int J Antimicrob Agents*.2020;55(3). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923

¹⁷ Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*.February 2020

¹⁸ Esper RM et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Disponível em: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>

¹⁹ Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, high-risk Covid-19 patients that should be ramped up immediately as key to the pandemic crisis. *American Journal of Epidemiology*, <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa093>, published online 27 May 2020

²⁰ Arshad S et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099> , accepted 29 June 2020.

²¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para o manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/COVID-FINAL-16JUNHO-LIVreto-1-V3.pdf> . Acessado em 28/06/2020

A nitazoxanida é uma droga aprovada pelo FDA em 2004 originalmente para o tratamento de diarreia provocada por *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*, com bom perfil de segurança (os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, diarreia, cefaléia e náusea), tendo demonstrado *in vitro* uma atividade antiviral contra o SARS-CoV-2, embora menos do que a cloroquina e remdesivir²². A ivermectina é uma droga utilizada para tratamento de parasitoses intestinais e dermatológicas, aprovada em 1998 pelo FDA para uso humano, que mostrou *in vitro* e em testes com animais ser capaz de suprimir a replicação de vários tipos de vírus RNA, incluindo HIV, chikungunya e febre amarela, tendo sido mais recentemente observada uma ação antiviral *in vitro* específica contra o SARS-CoV-2, com uma dose única capaz de controlar a replicação viral dentro de 24-48 h²³. Seus efeitos adversos têm natureza leve e transitória, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, indisposição, prurido cutâneo, tonturas, sonolência, tremor e alteração do paladar com aparecimento de gosto metálico.

A azitromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos, muito usado no combate a infecções do trato respiratório, que mostrou sua ação como base fraca acidotrópica lipofílica que modula no epitélio respiratório o pH de endossomos e da rede trans-Golgi, em mecanismo similar ao da cloroquina. A azitromicina mostrou inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*²⁴ e em estudo randomizado para a prevenção de infecções respiratórias em crianças²⁵, sendo ainda hipotetizado que poderia ter uma atividade inibitória na invasão pelo coronavírus (como faz com o *Plasmodium falciparum*) ao reduzir a expressão de metaloproteínas e possivelmente da proteína CD147, que atua como receptor das células hospedeiras para a invasão do SARS-CoV-2²⁶.

O sulfato de zinco (50 mg de zinco quelado) pareceu melhorar os resultados clínicos em pacientes hospitalizados quando usado em associação com azitromicina e hidroxicloroquina, em estudo observacional retrospectivo²⁷. Estudo em cultura de células A2780 mostrou que o zinco inibe a polimerase RNA dependente e atuou *in vitro* contra o SARS-CoV²⁸. Como a hidroxicloroquina é ionófora para o zinco, pode ajudar a aumentar a entrada do zinco nas células, aumentando assim suas concentrações intracelulares²⁹.

Tem sido também sugerido, logo na fase inicial de replicação viral com sintomas e sinais leves, o uso concomitante de agentes anticoagulantes, como o ácido acetilsalicílico e a enoxaparina sódica, para prevenir a eventual formação de microtrombos nos capilares alveolares, identificada em pacientes criticamente doentes³⁰, tendo em vista a rápida progressão da doença. Estudos clínicos estão sendo

²² Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0

²³ Caly L, Druce JD, Catton MG et al. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research*. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

²⁴ Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, Decroly E, Lamballerie X de, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *BioRxiv* 2020:2020.04.03.023846. doi:10.1101/2020.04.03.023846

²⁵ LB B, TW G, DT M, S B, A B, AM F, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 544 2015;314. doi:10.1001/JAMA.2015.13896

²⁶ Ulrich H & Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Reviews and Reports* <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>. Published online 20 April 2020.

²⁷ Philip M. Carlucci, Tania Ahuja, Christopher Petrilli, Harish Rajagopalan, Simon Jones, Joseph Rahimian. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>

²⁸ te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity *In Vitro* and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLOS Pathogens* 2010; 6(11): e1001176.

²⁹ Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding W-Q. Chloroquine is a zinc ionophore. *PloS one* 2014; 9(10): e109180-e.

³⁰ Dolhnikoff M et al. Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19. *J Thromb Haemost* . 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

realizados para avaliar os efeitos destas drogas na fase sintomática inicial da doença, sendo recomendadas doses usuais para a prevenção de trombozes³¹

Associações sinérgicas entre medicamentos, para tratamento ou quimioprofilaxia, têm sido sugeridas para os medicamentos acima citados, incluindo ivermectina e hidroxicloroquina³², tendo sido demonstrado em células Vero E6 um forte efeito sinérgico na associação da azitromicina com hidroxicloroquina em concentrações compatíveis com as encontradas no pulmão humano³³. A suplementação de vitamina D também tem sido aventada como medida para reduzir o risco de infecção, com indicação de doses iniciais de 10.000 UI/dia por algumas semanas até alcançar a concentração desejada de 25(OH)D acima de 40-60 ng/mL, seguidas de doses de manutenção de 5.000 UI/dia e sugestão de doses mais altas para pacientes infectados com COVID-19³⁴.

A homeopatia é um sistema terapêutico que usa medicamentos derivados de substâncias minerais, animais e vegetais, especialmente preparados através de ultradiluições agitadas seqüencialmente e que são capazes de produzir, no ser humano aparentemente sadio, sintomas semelhantes aos relatados pelo doente (princípio da semelhança). Diante de epidemias, como na COVID-19, são selecionados os sintomas e sinais mais comuns e significativos que ocorrem nos pacientes. A seguir se procede à escolha de um ou mais medicamentos que produzem em pessoas sadias um quadro clínico similar ao da doença. Um estudo preliminar que coletou sintomas de 27 pacientes confirmados de COVID-19 no Brasil, 80% deles na fase inicial da doença, incluiu os medicamentos *Phosphorus* e *Arsenicum album* como possíveis candidatos para uso nos doentes, ao lado de *Bryonia alba*, *China officinalis* e *Chininum arsenicosum*³⁵. A ultradiluição dinamizada do medicamento homeopático resulta na virtual eliminação de toxicidade do medicamento, mas não completamente de efeitos adversos. Numa revisão sistemática de ensaios clínicos que consultou agências regulamentadoras de medicamentos no Reino Unido e Estados Unidos, a incidência média de efeitos adversos de medicamentos homeopáticos foi maior que do placebo em experimentos clínicos controlados, com efeitos adversos leves e transitórios³⁶, mostrando que o medicamento homeopático é ativo e diferente do placebo. Os medicamentos homeopáticos poderão ser prescritos de forma isolada ou associados a outros medicamentos indicados no protocolo para o tratamento precoce de pacientes com COVID-19.

O exercício de uma boa prática médica está amparada na competência profissional, e esta por sua vez no uso criterioso da verdade científica com a correta intenção ética. A Medicina existe para ajudar a proteger e restabelecer a saúde das pessoas doentes, de modo racional e seguro. A Arte Clínica consiste em cuidar dos pacientes dentro de elevados padrões éticos e científicos, levando para cada paciente a ciência médica exercida dentro de princípios éticos e visão humanística, podendo ser equacionada na fórmula $AC = E[(MBE + (MBV)^2]$, em que E corresponde a Ética, MBE a Medicina Baseada em Evidências e MBV a

³¹ Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet Drugs Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141(2), Feb 2012, Supplement.

³² Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and Ivermectin: A Synergistic Combination for COVID-19 Chemoprophylaxis and Treatment? J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017. Epub 2020 Apr 10

³³ Andreani J et al. *In vitro* testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microb Pathog. 2020 Aug; 145: 104228. Published online 2020 Apr 25. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228

³⁴ Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. DOI: 10.3390/nu12040988

³⁵ Dolce Filho R, Nechar RC, Ribeiro Filho A. Estudo preliminar de sintomas e medicamentos prevalentes do “gênio epidêmico” da pandemia de COVID-19 no Brasil. Disponível em : <https://pesquisa.bvsalud.org/homeopatia/resource/pt/biblio-1087382>

³⁶ Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. Br Homeopath J 2000; 89 (Suppl. I): S35–8.

Medicina Baseada em Vivência³⁷. Por sua vez a pesquisa clínica, na perspectiva da medicina embasada na competência³⁸, deve propiciar informações relevantes que sejam cada vez mais válidas e úteis, num processo de desenvolvimento progressivo de estudos observacionais bem conduzidos, quase-experimentais e experimentais controlados e randomizados, para ajudar os médicos a aliam conhecimentos técnicos à sua competência interpessoal.

Em situação de pandemia, e de muito alta incerteza quanto a alternativas terapêuticas já existentes que possam limitar ou reduzir os danos decorrentes da disseminação do agente infeccioso, devem ser especialmente considerados os estudos observacionais com inclusão de todos os casos atendidos em sequência com o uso de determinada intervenção (ou não), para uma primeira e rápida comparação dos resultados. A medicina se faz ao lado e junto com o doente, e esta contribuição pode ser muito útil para observação de resultados terapêuticos em unidades básicas de saúde, pacientes institucionalizados (ambientes prisionais, instituições de longa permanência para idosos, internatos para jovens), ambulatórios de especialidades e, numa perspectiva mais ampla, em instâncias gestoras da saúde pública. Informações colhidas da realidade, obtidas de forma honesta e imparcial, podem iluminar aspectos significativos da terapêutica em situações de alta complexidade e incerteza, ajudando na tomada de decisões médicas mais prudentes e seguras. Estudos mais rigorosos em geral têm um tempo maior para sua realização, e diante de quadros agudos que podem progredir para casos de angústia respiratória grave deveriam ser coletadas estas informações desde o início da pandemia, para evitar ao máximo hospitalizações e uso de recursos de unidades de terapias intensivas.

A proposta de documentação sistemática prevê a confirmação laboratorial do diagnóstico da COVID-19, ao lado dos dados clínicos e epidemiológicos. A avaliação padronizada do estado clínico no protocolo é realizada por meio do escore de sintomas do paciente (individualizado de acordo com os sintomas apresentados e o grau de intensidade), auto-percepção global da situação de saúde pelo paciente, uso da escala ordinal de melhoria clínica desenvolvida para os estudos clínicos da OMS e da escala de impressão prognóstica global do paciente pelo médico. A análise dos resultados poderá considerar fatores como idade, comorbidades associadas, tempo em dias para melhora sintomática, evolução do estado geral com ou sem necessidade de internação, entre outras possibilidades, correlacionando com o tratamento específico escolhido para o paciente. O modelo não é fechado em termos de opções terapêuticas, como ocorre nos estudos randomizados controlados, permitindo ao médico fazer opções particulares para cada caso, inclusive em relação a medicamentos de uso crônico que já vinham sendo utilizados pelo paciente com outras doenças associadas. Foram incorporadas para eventual registro medidas educacionais associadas a práticas de higiene corporal que são em muitos casos recomendadas por médicos (ou usadas tradicionalmente pela população) e que podem ter impacto significativo nos desfechos clínicos, em geral excluídas de protocolos de ERC.

Diante desta situação combinada de incerteza, da urgência de alternativas para redução de danos e da inexistência de opções terapêuticas rigorosamente testadas, abre-se a oportunidade para a observação clínica eticamente orientada para o benefício do paciente, realizada de forma sistemática e metodologicamente rigorosa, por médicos que terão a liberdade de escolher a melhor e mais eficiente conduta conforme seu tirocínio clínico para prescrição e avaliação dos desfechos de medicamentos já registrados na Anvisa, mas sem indicação específica para a COVID-19. A competência clínica é um processo diferenciado para cada médico, que evolui ao longo de sua vida profissional, estando fundamentada em eficiência, experiência e princípios éticos³⁹.

³⁷ Porto CC, Dantas F. $AC=E [MBE + (MBV)^2]$: Uma equação matemática para a arte clínica de curar. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica 2003; 1(2):33-34.

³⁸ Dantas F, Lopes AC. Medicina Embasada na Competência. Rev Br Clin Terap 2002; 28(3):88-90.

³⁹ Teixeira H. Competência em medicina. Revista Electrónica de Biomedicina, n. 1: p. 22-31, 2005. Disponível em: <http://biomed.uninet.edu/2005/n1/teixeira-e.html> Acesso em 28/06/2020

A experiência pode servir adicionalmente como modelo auto-educativo para a incorporação de procedimentos de sistematização de informações na prática clínica dos médicos envolvidos, que poderá ser alargada para a observação sistemática de outros problemas clínicos⁴⁰. Apesar de situados no nível intermediário da hierarquia de força de estudos médicos, os estudos de resultados terapêuticos são um tipo de estudo com grande viabilidade técnica e econômica que poderão servir como preparatórios para estudos de efetividade ou eficácia mais rigorosos e controlados, já propostos para o melhor conhecimento da COVID-19 no Brasil. Poderão também vir a se expandir e avaliar, em desenhos diferenciados, eventuais efeitos protetores pré-exposição de alguns medicamentos promissores e com bom perfil de segurança em epidemias, antes do surgimento de vacinas efetivas e seguras.

FINALIDADE

O estudo visa coletar informações sobre os resultados terapêuticos de intervenções farmacológicas em pacientes suspeitos ou confirmados laboratorialmente com o diagnóstico de Doença do Coronavírus (COVID-19) que demandem espontaneamente atendimento médico, cujos dados serão analisados individualmente, permitindo observações do mundo real que não impõem restrições à utilização dos vários recursos terapêuticos à disposição do médico (inclusive recomendações educacionais e medidas tradicionais de higiene pessoal) para o melhor cuidado a cada paciente atendido.

QUESTÃO PRINCIPAL: O tratamento medicamentoso, associado ou não a outras medidas higiênicas e de suporte geral, pode reduzir danos e aliviar o sofrimento de seres humanos afetados pelo SARS-CoV-2 na fase inicial da doença?

QUESTÕES SECUNDÁRIAS: Quais são os medicamentos (ou combinações de medicamentos) mais frequentemente prescritos? Quais os medicamentos ou esquemas terapêuticos mais associados a melhores resultados clínicos nos pacientes em fase sintomática inicial de COVID-19? Há uma relação entre efetividade do tratamento e o tempo de instalação do mesmo após os primeiros sintomas da síndrome gripal provocada pelo SARS-CoV-2? Quais os efeitos adversos mais prevalentes, e respectivas gravidades, dos medicamentos utilizados? Qual a porcentagem de pacientes, por grupos de risco, que necessitam internação hospitalar após o uso do tratamento? Existem diferenças relevantes entre os resultados do tratamento segundo as várias condutas ou protocolos terapêuticos adotados em diferentes localidades do país, particularmente daquelas mais próximas, ou em grupos que preferiram se abster de usar qualquer tipo de intervenção medicamentosa para reduzir a replicação viral?

ASPECTOS ÉTICO-LEGAIS

O estudo foi planejado para propiciar o atendimento a todos os requisitos éticos necessários numa situação de pandemia para pacientes em cuidados básicos de saúde, conforme os padrões éticos recomendados pela OMS para pesquisas durante situações de emergência em saúde pública⁴¹. Centrado no respeito à autonomia das partes e na possibilidade de benefícios aos pacientes, permite que pacientes busquem o atendimento necessário com os médicos que os acompanham regularmente, em UBS ou de forma

⁴⁰ Dantas F. Avaliação de resultados terapêuticos da homeopatia: uma proposta para a realidade brasileira. *Rev Homeop.* 2003; 68(1-2):47-62.

⁴¹ World Health Organization. Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D. Disponível em: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/liverecovery-save-of-ethical-standards-for-research-during-public-health-emergencies.pdf?ua=1>. Acessado em 11/04/2020.

particular. Os médicos, dentro da habitual prudência e zelo, farão o atendimento de pacientes em fases iniciais da doença, e terão autonomia para escolher livremente o tratamento que lhes pareça mais apropriado, com a concordância do paciente, ou então podem também decidir aplicar o protocolo definido pela UBS ou Instituição de Saúde, em linha com os princípios da beneficência e não-maleficência.

De acordo com a OMS, a prescrição *off-label* de medicamentos em pacientes com COVID-19 deve ser feita caso a caso, sendo eticamente apropriado oferecer aos pacientes, individualmente, intervenções em caráter experimental fora de ensaios clínicos, desde que: a) não exista tratamento efetivo comprovado; b) não é possível iniciar estudos clínicos imediatamente; c) o paciente ou seu representante legal deu o consentimento esclarecido e d) o uso emergencial da intervenção seja monitorado, com documentação dos resultados e compartilhamento tempestivo com a comunidade médica e científica para o eventual estudo do tratamento em ensaio clínico controlado para definir sua segurança, eficácia, riscos e benefícios⁴². No Brasil a Anvisa entende que o uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, não implicando que seja incorreto apesar de não autorizado por não estar embasado em provas científicas robustas, e o CFM não regulamentou em resolução específica o uso *off label* de medicamentos.

Nesta perspectiva, poderia ser realizada uma intervenção individual sem necessidade de autorização específica do sistema CONEP/CEP no Brasil, à semelhança de diversos países do mundo, mediante o prévio esclarecimento ao paciente de que se estará utilizando e documentando um tratamento que parece promissor para COVID-19, com a aposição de assinatura do TCLE pelo paciente ou seu representante legal, ou alternativamente por via eletrônica, após conversa com o paciente e envio da folha de informação para consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

Esta conduta também tem respaldo no parágrafo 37 da Declaração de Helsinque. Sob o título de “Intervenções não comprovadas na prática clínica” ela recomenda que “No tratamento de um determinado paciente, onde intervenções comprovadas não existem ou outras intervenções conhecidas se mostraram inefetivas, o médico, depois de buscar conselho especializado, com consentimento informado do paciente ou de representante legalmente autorizado, pode usar uma intervenção não comprovada se em seu julgamento ela oferece esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar sofrimento. Esta intervenção deve, em seguida, tornar-se objeto de pesquisa desenhada para avaliar sua segurança e eficácia. Em todos os casos, a nova informação deve ser registrada e, quando apropriado, tornada disponível publicamente”⁴³.

A Portaria do Ministério da Saúde nº 467, de 20 de Março de 2020, autorizou no âmbito do SUS, em caráter excepcional e temporário, ações de telemedicina e interação à distância, tais como atendimento pré-clínico, suporte assistencial, consultas, monitoramento e diagnóstico, realizados por meio de tecnologia da informação e comunicação, com registro em prontuário clínico dos dados clínicos necessários e da data, hora, tecnologia da informação e comunicação utilizada para o atendimento. Também em caráter excepcional nesse período de pandemia, o CFM reconheceu, em ofício enviado ao Ministro da Saúde no dia 19 de março, a eticidade do uso do telemonitoramento, ato médico pelo qual se dá a coleta de dados clínicos, laboratoriais, resultados de exames complementares com sua transmissão, processamento e manejo sem que o paciente precise se deslocar até uma unidade de saúde.

A Lei nº 13.989, de 15 de abril de 2020, publicada no Diário Oficial da União em 16/04/2020, autorizou em caráter emergencial o uso da telemedicina durante a crise ocasionada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), possibilitando ações de assistência, pesquisa, prevenção de doenças e lesões e promoção de saúde. Define, em seu artigo 4º, que o médico deverá informar ao paciente todas as limitações inerentes ao uso da

⁴² World Health Organization. Off-label use of medicines for COVID-19: Scientific brief. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>. Acessado em 09/04/2020.

⁴³ World Medical Association. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial: Princípios Éticos para Pesquisa Médica envolvendo Seres Humanos. [tradução do Dr. Miguel Roberto Jorge]

telemedicina, notadamente a impossibilidade de realização do exame físico, devendo porém seguir os padrões normativos e éticos usuais do atendimento presencial.

Diante da inexistência de vacinas ou de tratamentos antivirais ou de outra natureza que sejam modificadores da história natural da doença em sua fase inicial, e da experiência clínica acumulada ao longo da irrupção da doença na China com uso de diversos medicamentos e a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos e fisiopatológicos da doença, abre-se uma oportunidade de aliviar e abreviar o sofrimento de pacientes (ou seus contatos/familiares) que queiram usar os medicamentos a serem avaliados durante o período de pandemia.

O CFM, no Parecer nº 04/2020 de 16 de abril, entendeu não haver evidências sólidas de que a cloroquina e hidroxicloroquina fossem eficazes em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19⁴⁴. Diante da excepcionalidade da situação e durante o período declarado de pandemia, propôs não considerar infração ética a prescrição médica de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com sintomas leves no início do quadro, após descartadas outras viroses e com diagnóstico confirmado de COVID-19, ou em pacientes não-hospitalizados com sintomas importantes e sem necessidade de cuidados intensivos. Em ambos os casos, obriga o médico a relatar ao doente que não existe até o momento nenhum trabalho que comprove o benefício do uso da droga para o tratamento da COVID e que bem explique os efeitos colaterais possíveis, obtendo o consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares, quando for o caso.

METODOLOGIA

Descrição geral

Trata-se de proposta de estudo observacional prospectivo (antes-depois) com utilização de questionário padronizado para coleta de informações sobre os resultados de tratamentos com medicamentos já aprovados na Anvisa e redirecionados para o tratamento exclusivo da fase inicial da COVID-19, prescritos por médicos após avaliação presencial ou remotamente de pacientes que apresentem sintomas compatíveis com a COVID-19 e que consentam com a utilização do tratamento proposto pelo médico. Usa um modelo de intervenção bastante inclusivo, centrado na experiência e vivência de pacientes e médicos, com alta receptividade à incorporação de desenhos progressivamente mais sofisticados tais como comparação com outros grupos que preferiram ficar em casa sem usar qualquer terapêutica com eventual ação antiviral ou ativadora de mecanismos de defesa, ou mesmo na avaliação do tratamento pré-exposição de contactantes próximos com medicamentos e avaliação dos desfechos com comparação entre os tratados e os não tratados. Apesar de bastante simples, e coletar informações mínimas dos pacientes, se vale de princípios utilizados em estudos randomizados controlados para melhorar a validade interna do estudo, em particular critérios validados ou amplamente aceitos de diagnóstico do problema de saúde, uso de instrumentos de mensuração clínica que tenham sido validados ou são usualmente empregados em estudos terapêuticos controlados e aplicação de indicadores clinimétricos para mensuração de efeitos do tratamento clinicamente importantes, reconhecidos como tal tanto por pacientes como pelos médicos, com triangulação de informações sobre a evolução clínica de cada paciente. Respeita a autonomia de médicos e pacientes ao tempo em que também busca integrar o modelo biomédico ao modelo humanístico de intervenção médica, mapeando previamente as comorbidades significativas e o estágio de gravidade de cada paciente, traduzido num escore individualizado de sinais e sintomas.

⁴⁴ 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. Disponível em : <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>

Desenho

Estudo observacional prospectivo para avaliação dos resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19, com duração de até 4 semanas e reavaliações periódicas do estado de saúde, de acordo com as necessidades de cada caso e a critério médico, com uso de indicadores clinimétricos para acompanhamento da evolução clínica.

Tamanho da amostra

Não há limite para o número de pacientes a serem acompanhados por cada médico, sendo inclusive importante uma avaliação interna por cada médico do seu desempenho e, se possível, uma avaliação intermédicos dos resultados seguindo os mesmos procedimentos, em ambulatórios com atendimento por médicos diferentes e utilizando o mesmo protocolo.

Desfechos clínicos primários

- Alteração do escore global individualizado de COVID-19, calculado nas diversas entrevistas com o paciente, com intervalos máximos de uma semana, durante um período de até 4 semanas após a data primeira consulta (as reavaliações serão realizadas a critério do médico em função das demandas clínicas do caso, sendo desejável que se realizem, se oportuno, nos dias 1, 3, 7 e 14)

- Melhoria clínica avaliada pela escala ordinal de 8 pontos para COVID-19 adotada pela OMS para estudos clínicos sobre a doença

- Porcentagem de internação de pacientes, em particular dos considerados como de risco alto ou muito alto no atendimento inicial

Desfechos clínicos secundários

- Alteração na avaliação do estado de saúde conforme a percepção do paciente nas diferentes entrevistas de seguimento

- Proporção e natureza dos efeitos adversos

- Identificação do tempo médio entre a administração do(s) medicamento(s) aparentemente efetivo(s) e a reação favorável do organismo

- Duração média da doença (em dias) após o início do tratamento

Duração

Variável, em decorrência das particularidades de cada caso, devendo o paciente ser acompanhado até sua alta ou desligamento do estudo ou por no mínimo 4 semanas. A mudança dos medicamentos será realizada a juízo médico, sendo recomendável a eventual troca caso os efeitos clínicos favoráveis não se manifestem em até 48 horas no máximo.

Distribuição do medicamento

O medicamento será distribuído gratuitamente em unidades de saúde ou adquiridos pelos pacientes, dependendo do local e da natureza do estabelecimento de atenção à saúde onde se efetua o atendimento.

Admissão

Os pacientes que espontaneamente demandarem atendimento médico em unidades públicas de saúde ou em consultórios privados médicos serão atendidos, após devidamente esclarecidos sobre a possibilidade de uso dos dados resultantes do acompanhamento, de forma anonimizada, para melhor enfrentamento da COVID-19 com a terapêutica mais efetiva e segura.

Crítérios de inclusão

De acordo com a OMS, consideram-se suspeitos pacientes com doença respiratória aguda (febre e ao menos um sintoma ou sinal de doença respiratória como tosse, dispnéia) e história de viagem ou residência em local onde tenha sido relatada a transmissão da COVID-19 até 14 dias antes do início dos sintomas), ou

que tenham uma doença respiratória aguda e estiveram em contato com um caso provável ou confirmado de COVID-19 ou um paciente com doença respiratória aguda (febre e ao menos um sintoma ou sinal de doença respiratória como tosse, dispnéia) que requeira hospitalização e que não tenha outro diagnóstico alternativo para explicar o quadro clínico apresentado. São considerados casos confirmados os de pacientes com confirmação laboratorial de COVID-19, independente do número de sintomas ou sinais, ao passo que os casos prováveis serão aqueles suspeitos em que o teste laboratorial foi inconclusivo ou um caso suspeito em que não pôde ser realizado o teste laboratorial.

Poderão ser incluídos indivíduos em qualquer idade com quadro sintomático suspeito de COVID-19, preferencialmente há menos de 72 horas, que vivem (ou estiveram recentemente) em área com circulação do SARS-CoV-2. Os pacientes deverão apresentar pelo menos dois dos seguintes sintomas: febre, fadiga, mialgia, anorexia, anosmia/hiposmia, ageusia/ disgeusia, cefaléia, coriza, dor de garganta, tosse, diarreia, dor abdominal

Critérios de exclusão

Terão seus dados considerados à parte os indivíduos que tenham testado negativamente para o SARS-CoV-2 durante o acompanhamento médico, os quais continuarão recebendo o devido atendimento médico. A juízo médico, serão também excluídos preliminarmente pacientes em situações clínicas muito instáveis que possam vir a demandar atendimento hospitalar imediato, notadamente condições contraindicadas pelo Ministério da Saúde para acompanhamento ambulatorial na atenção primária à saúde/Estratégia de Saúde da Família⁴⁵: doenças cardíacas descompensadas, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca mal controlada, doença cardíaca isquêmica descompensada, doenças respiratórias descompensadas, DPOC e asma mal controlados, doenças pulmonares intersticiais com complicações, fibrose cística com infecções recorrentes, displasia broncopulmonar com complicações, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade, doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5), pacientes em diálise, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea, imunossupressão por doenças e/ou medicamentos (em vigência de quimioterapia/radioterapia, entre outros medicamentos), portadores de doenças cromossômicas e com estados de fragilidade imunológica (ex. Síndrome de Down), diabetes (conforme juízo clínico), gestante de alto risco, doença hepática em estágio avançado e obesidade (IMC ≥ 40).

Critérios de desligamento

Serão desligados os indivíduos que não quiserem mais participar do acompanhamento clínico realizado pelo médico ou que deixarem de seguir as orientações terapêuticas de uso do(s) medicamento(s) conforme recomendação médica.

Critérios de interrupção

Será interrompido o atendimento se forem observados efeitos adversos graves até então desconhecidos ou necessidade de internação hospitalar sem possibilidade de continuidade do tratamento ambulatorial. Neste caso, será anotado no formulário (escala ordinal da OMS) que o paciente evoluiu desfavoravelmente e precisou ser internado. Devem ser particularmente observados os sinais e sintomas de gravidade para síndrome gripal, em adultos e crianças, constantes do “Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde” do Ministério da Saúde⁴⁴. Nos adultos devem ser observados o déficit no sistema respiratório (falta de ar ou dificuldade para respirar; ou ronco, retração sub/intercostal severa; ou cianose central; ou saturação de oximetria de pulso $< 95\%$ em ar ambiente; ou taquipneia (> 30 bpm), déficit no sistema cardiovascular (sinais e sintomas de hipotensão arterial com sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou diastólica abaixo de 60mmHg; ou diminuição do pulso periférico) e sinais e sintomas de alerta adicionais (piora nas condições clínicas de doenças de base; alteração do estado mental,

⁴⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus COVID-19 na atenção primária à saúde (Versão 8). Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200422_ProtocoloManejo_ver08.pdf . Acessado em 23/04/2020.

como confusão e letargia; persistência ou aumento da febre por mais de 3 dias ou retorno após 48 horas de período afebril).

Médicos

Os pacientes serão atendidos por médicos portadores do registro profissional em Conselhos Regionais de Medicina, que terão inteira liberdade e autonomia na escolha do tratamento mais adequado ao paciente, de acordo com seu tirocínio e consciência profissional. Deverão estar comprometidos em cumprir sua missão habitual como médicos, visando o melhor para o paciente e respeitando todos os princípios éticos que regem a profissão, ao tempo em que fazem o registro preciso dos dados necessários para o acompanhamento dos resultados das intervenções realizadas e assim terão indicadores mais precisos dos desfechos resultantes de sua atuação.

Diagnóstico da COVID-19

O diagnóstico clínico e epidemiológico será complementado pelo diagnóstico laboratorial, realizado por meio do teste PCR em tempo real que permite a identificação do vírus ao amplificar sua sequência de RNA, ou por testes sorológicos com identificação de anticorpos IgM e IgG ao SARS-CoV-2 (testes rápidos). Outros exames de imagem (RX ou tomografia de tórax) e laboratoriais (ex. glicemia, coagulograma, marcadores inflamatórios, bilirrubina total e frações, uréia) poderão ser solicitados, a critério de cada médico, de acordo com as circunstâncias do caso e a disponibilidade local.

Procedimentos previstos

Após a marcação da consulta com o médico, o paciente será entrevistado e tomará ciência de todas as informações referentes ao seu atendimento, fará as perguntas para esclarecimento de dúvidas e, se concordar, assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou dará sua autorização formal e documentada conforme padrão usual no atendimento por telemedicina. A consulta será realizada da forma como normalmente é conduzida em quadros agudos, devendo o médico registrar os dados no Formulário de Relato de Caso (FRC) integrante deste protocolo ou diretamente no formulário eletrônico google, para avaliação dos desfechos clínicos nos diversos momentos clínicos de encontro e acompanhamento, conforme as necessidades do caso. A solicitação de teste para diagnóstico da COVID-19 deverá ser obrigatoriamente realizada na primeira consulta, ao lado da prescrição medicamentosa. Caberá ao paciente realizar o teste diagnóstico na unidade de saúde pública em que foi atendido (ou em outra particularmente designada) ou em laboratório clínico de sua preferência. Poderá ser feita, a critério de cada médico, a *recomendação para uso do medicamento em outros membros da família que residem com o paciente*, desde que aceitem após informados, para eventual proteção pré-exposição, com eventual coleta de dados sobre os resultados entre os que fizeram uso e os que não fizeram de medicamentos com ação antiviral (notadamente a cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina, nitazoxanida e sulfato de zinco) num mesmo ambiente, para comparação preliminar e documentada da efetividade da intervenção. A proposta de intervenção é bastante aberta e permite adaptações para novas avaliações, utilizando porém os instrumentos desenvolvidos para acompanhamento dos pacientes.

Monitoramento de efeitos adversos

Os efeitos adversos dos medicamentos serão observados e registrados pelo médico de acordo com a sua intensidade, frequência ao longo do tratamento e grau de atribuição causal segundo a perspectiva do médico e do paciente.

Organização e análise dos dados

Os estudos observacionais, não-randomizados, podem ser enfocados dentro da perspectiva de uma análise exploratória dos dados⁴⁶. Adicionalmente deve-se fazer um uso compreensivo de estratégias de descrição de dados, como gráficos e tabelas, ou aplicar técnicas de análise de influência ou de análise de

⁴⁶ Tukey JW. Exploratory data analysis. Reading, MA: Addison-Wesley 1977.

sensibilidade⁴⁷ conforme recomendado por Greenland⁴⁸. Dentro de uma perspectiva exploratória (geração de hipóteses) devem ser estudadas, no presente projeto, eventuais associações preliminares entre o tratamento recebido pelos pacientes e os resultados terapêuticos descritos (com atenção ao tempo de evolução da doença), apreciando ainda a presença de comorbidades, nível de gravidade clínica da doença, efeitos adversos e outras comparações que possam ser feitas, dentro de adaptações do protocolo por médicos ou instituições de saúde.

O uso do formulário eletrônico google, disponibilizado gratuitamente, permite a obtenção de resultados globais para cada item do questionário, automaticamente consolidados pelo software. O formulário disponibilizado pelo autor do protocolo poderá ser facilmente utilizado pelos interessados, ou reconstruído para que as informações sejam recebidas apenas pelo médico individualmente ou coordenador no caso de estabelecimentos de saúde ou unidades de saúde. Os dados informados serão dispostos em planilha do google e exportados para Microsoft EXCEL®, podendo em determinadas situações com maior complexidade (comparações entre os que fizeram ou não o uso dos medicamentos em grupos com grande quantidade de pacientes, por exemplo) serem utilizados softwares mais específicos (como o SPSS) para análise dos dados. Poderá ser feito um amplo uso de estatísticas descritivas, tabelas e análise visual dos dados, em função do caráter exploratório do estudo e para melhor compreensão geral dos dados coletados. Correlações poderão ser usadas para explorar possíveis relações entre os medicamentos utilizados, sintomas mais relevantes e os desfechos terapêuticos.

⁴⁷ Rosenbaum PR. Discussing hidden bias in observational studies. *Ann Intern Med* 1991; 115: 901-5.

⁴⁸ Greenland S. Randomization, Statistics, and Causal Inference. *Epidemiology* 1990; 1:421-29.

ANEXO 1: FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (FRC)

ORIENTAÇÕES GERAIS

O estudo visa coletar informações sobre os resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 atendidos por médicos dentro de sua rotina habitual. Inclua, se possível, todos os pacientes atendidos, preenchendo o relato do caso logo após a primeira consulta e fazendo o mesmo com os relatos de seguimento. Nenhum paciente será identificado e o médico irá apenas informar seu número de registro e estado em que tem sua inscrição primária.

O formulário de relato de caso para tratamento da COVID-19 consta de três partes:

Parte 1: Primeira Consulta

Parte 2: Consultas de seguimento

Parte 3: Ficha de Alta / Resumo do Caso, a ser preenchida após o último atendimento

- Se o caso tiver sido resolvido após a primeira consulta, por favor preencha o resumo final.
- Se outras consultas tiverem ocorrido no período, por favor as registre como consultas adicionais.
- O intervalo entre as consultas é decisão de cada médico, em função das circunstâncias e particularidades do caso, sendo recomendável, após a primeira prescrição, não ultrapassar 24 horas para o acompanhamento.

PREENCHIMENTO DO FRC

- ◆ As perguntas marcadas com asterisco são de preenchimento obrigatório, as outras poderão ser deixadas em branco
- ◆ Marque um X nas caixas para registrar sua resposta no formulário impresso
- ◆ Nas questões com opções em círculos (○) é permitida apenas uma resposta
- ◆ Nas questões com opções em quadrados (□) podem ser escolhidas todas as que se aplicarem à pergunta
- ◆ Complete cada seção. Questões assinaladas “se sim, especifique” pedem uma resposta descritiva
- ◆ Registre as informações nos espaços reservados, evitando anotá-las em outro local
- ◆ Por favor mantenha juntas todas as informações referentes ao mesmo paciente, anexadas ao prontuário ou em pastas separadas
- ◆ Se utilizar o FRC impresso, escreva de forma bem legível, usando de preferência letra de forma/maiúscula
- ◆ Por favor transfira todos os dados do FRC para o formulário eletrônico.
- ◆ Insira os dados no formulário eletrônico, durante a consulta ou logo após, usando o link <https://forms.gle/ghTFhWB4GjzcyNE46>
- ◆ Por favor entre em contato no e-mail dantasoliveiraflavio@gmail.com para enviar comentários ou esclarecer dúvidas no uso do formulário eletrônico.

ORIENTAÇÕES ESPECÍFICAS

Nº do paciente: Caso se trate de um estudo com vários médicos, por favor reserve um número/código alfanumérico para cada paciente, iniciando pelo número 001 e seguindo a seqüência para os próximos pacientes. Registre sempre o ID do participante no alto do FRC, e anote este número no prontuário físico ou eletrônico do paciente

Escore total: Some todos os valores atribuídos na coluna aos diversos sintomas em cada atendimento

Percepção do paciente sobre o grau de adoecimento: Leia a questão e as respostas e peça ao paciente que responda a questão.

De acordo com a OMS, consideram-se **SUSPEITOS** pacientes com doença respiratória aguda (febre e ao menos um sintoma ou sinal de doença respiratória como tosse, dispneia) e história de viagem ou residência em local onde tenha sido relatada a transmissão da COVID-19 até 14 dias antes do início dos sintomas), ou que tenham uma doença respiratória aguda e estiveram em contato com um caso provável ou confirmado de COVID-19 ou um paciente com doença respiratória aguda (febre e ao menos um sintoma ou sinal de doença respiratória como tosse, dispneia) requerendo hospitalização que não tenha outro diagnóstico alternativo para explicar o quadro clínico apresentado. Os pacientes deverão apresentar pelo menos dois dos seguintes sintomas: febre, fadiga, mialgia, ageusia/disgeusia anorexia, anosmia/hiposmia, cefaléia, coriza, dor de garganta, tosse, náusea/vômito, dor abdominal ou diarreia. São considerados casos **CONFIRMADOS** os de pacientes com confirmação laboratorial de COVID-19, independente do número de sintomas ou sinais.

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

PARTE I – PRIMEIRA CONSULTA

CRM/Estado do Médico e Nº : _____ Data: ___/___/___ ID do(a) paciente: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Inclua apenas se **três** dos itens abaixo estão presentes e o paciente apresenta ao menos *dois* dos sintomas listados nas colunas **A, B e C** dos sinais e sintomas atuais.

- | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| a) Relatos de circulação de coronavírus na comunidade | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não |
| b) Início agudo (inferior a 48 horas) | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não |
| c) Relato de calor no corpo ou febre termometrada igual ou superior a 37.8° C | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não |
| d) Contato próximo de caso confirmado ou suspeito | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não |
| e) Suspeita clínica de infecção respiratória aguda apesar de não apresentar tosse, dispneia* ou febre | <input type="radio"/> Sim | <input type="radio"/> Não |
- *>50 rpm para <1ano, >40 para 1-4 anos, >30 para 5-12 anos, >20 para >13 anos

DADOS GERAIS

Idade (anos): __ Sexo: Masculino Feminino Profissional de Saúde: Sim Não Gestante Sim Não
Fumante ativo : Sim Não Obeso: Sim Não

COMORBIDADES (Encaminhar para atenção especializada os casos de doenças descompensadas ou mal controladas, de acordo com os critérios definidos pelo Ministério da Saúde)

Doença cardíaca crônica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Fibrose cística	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Insuficiência cardíaca	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Displasia broncopulmonar	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doença cardíaca isquêmica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Criança com doença pulmonar crônica da prematuridade	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doença cardíaca congênita	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	DPOC	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Hipertensão arterial		Asma	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doença respiratória crônica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Paciente em diálise	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5)	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Paciente imunossupresso por doenças e/ou medicamentos (quimio/radioterapia e outros)	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doenças pulmonares intersticiais	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Transplantado de órgãos sólidos e medula óssea	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Obesidade (IMC >=30)	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Gestante de alto risco	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Doença hepática em estágio avançado	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Diabetes	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Portador de doenças cromossômicas e com fragilidade imunológica	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Coagulopatias	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Transtornos psicóticos	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Transtornos depressivos	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

Tempo de início dos sintomas (em horas): 12 24 36 48 60 72 Outro: _____

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS : Identifique, na caixa ao lado de cada sintoma, sua intensidade/grau de desconforto (I/D) no paciente utilizando **0** se está ausente, **1** se é leve, **2** se é moderado e **3** se é grave, calculando ao final o escore.

A (Gerais)	Grau	B (Locais)	Grau	C (locais e outros)	Grau
<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Cefaléia		<input type="checkbox"/> Náusea / Vômito	
<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Coriza		<input type="checkbox"/> Dor abdominal	
<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Diarréia	
<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Tosse			
<input type="checkbox"/> Ageusia / Disgeusia		<input type="checkbox"/> Dispneia			
<input type="checkbox"/> Anosmia / hiposmia		<input type="checkbox"/> Palpitação			

ESCORE TOTAL (A+B+C):

De uma forma geral, como O PACIENTE acha que está se sentindo NESTE MOMENTO ?

<input type="radio"/>	Extremamente doente	<input type="radio"/>	Um pouco doente
<input type="radio"/>	Gravemente doente	<input type="radio"/>	Muito pouco doente, quase curado
<input type="radio"/>	Muito doente	<input type="radio"/>	Sem doença, curado
<input type="radio"/>	Moderadamente doente		

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

PARTE I – PRIMEIRA CONSULTA (continuação)

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO Assinale o(s) medicamento(s) prescrito(s)	
<input type="checkbox"/>	Difosfato de cloroquina 1000 mg no dia 1 e 500 mg do dia 2 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Hidroxicloroquina 800 mg no dia 1 e 400 mg do dia 2 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Azitromicina 500 mg do dia 1 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Sulfato de zinco 50mg do dia 1 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Ivermectina 200 mcg/kg em dose única
<input type="checkbox"/>	Nitazoxanida 500 mg do dia 1 ao dia 3
<input type="checkbox"/>	Ácido acetilsalicílico 200 mg no dia 1 e 100 mg do dia 2 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Enoxaparina sódica 40 mg (via subcutânea) do dia 1 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	Vitamina D 10.000 U.I. no dia 1 e 5.000 U.I do dia 2 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	<i>Phosphorus</i> 30CH 3 gotas, três vezes ao dia, do dia 1 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	<i>Arsenicum album</i> 30 CH 3 gotas, três vezes ao dia, do dia 1 ao dia 5
<input type="checkbox"/>	<i>Outros</i> : especifique

OUTROS MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS OU PROCEDIMENTOS HIGIÊNICOS	
<input type="checkbox"/>	Ducha nasal com soro fisiológico pelo menos uma vez ao dia
<input type="checkbox"/>	Ducha nasal com solução de Parsons (1 colher de chá de sal e outra de bicarbonato de sódio em 250 ml de água filtrada e fervida) pelo menos uma vez ao dia
<input type="checkbox"/>	Gargarejo com solução de Parsons pelo menos uma vez ao dia
<input type="checkbox"/>	Uso oral de propolis 20 gotas duas vezes ao dia
<input type="checkbox"/>	<i>Outros</i> : especifique
<input type="checkbox"/>	<i>Outros</i> : especifique

USO CONCOMITANTE DE OUTROS MEDICAMENTOS NÃO-RELACIONADOS À COVID-19			
<input type="checkbox"/>	Analgésico / antipirético (dipirona/paracetamol)	<input type="checkbox"/>	Anti-inflamatório não-esteroidal
<input type="checkbox"/>	Antibiótico	<input type="checkbox"/>	Antidiabético oral
<input type="checkbox"/>	Antifúngico	<input type="checkbox"/>	Antidiabético injetável
<input type="checkbox"/>	Antiviral	<input type="checkbox"/>	Corticosteróide
<input type="checkbox"/>	Antihpertensivo	<input type="checkbox"/>	Psicotrópicos
<input type="checkbox"/>	<i>Outros</i> : especifique	<input type="checkbox"/>	<i>Outros</i> : especifique

NESTE MOMENTO, o(a) paciente está:	
<input type="radio"/>	Sem infecção (assintomático ou teste negativo)
<input type="radio"/>	Em tratamento domiciliar e sem limitação em suas atividades
<input type="radio"/>	Em tratamento domiciliar e com limitação de suas atividades

Em sua impressão prognóstica global, considerando os fatores de risco para o desenvolvimento de formas mais graves de COVID-19, você avalia o paciente num grau de risco:	
<input type="radio"/>	Muito baixo
<input type="radio"/>	Baixo
<input type="radio"/>	Moderado
<input type="radio"/>	Alto
<input type="radio"/>	Muito alto

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

PARTE II – CONSULTAS DE SEGUIMENTO

CRM/Estado do Médico e N° : _____ Data: ____/____/____ ID do(a) paciente: _____

De uma forma geral, como O PACIENTE acha que está se sentindo NESTE MOMENTO ?

<input type="radio"/>	Extremamente doente	<input type="radio"/>	Um pouco doente
<input type="radio"/>	Gravemente doente	<input type="radio"/>	Muito pouco doente, quase curado
<input type="radio"/>	Muito doente	<input type="radio"/>	Sem doença, curado
<input type="radio"/>	Moderadamente doente		

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS : Identifique, na caixa ao lado de cada sintoma, sua intensidade/grau de desconforto (I/D) no paciente utilizando **0** se está ausente, **1** se é leve, **2** se é moderado e **3** se é grave, calculando ao final o escore.

A (Gerais)	Grau	B (Locais)	Grau	C (Locais e outros)	Grau
<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Cefaléia		<input type="checkbox"/> Náusea / Vômito	
<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Coriza		<input type="checkbox"/> Dor abdominal	
<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Diarréia	
<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Tosse			
<input type="checkbox"/> Ageusia / Disgeusia		<input type="checkbox"/> Dispneia			
<input type="checkbox"/> Anosmia / hiposmia		<input type="checkbox"/> Palpitação			

ESCORE TOTAL (A+B+C):

*Temperatura (em °C) _____

EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA

Mudança de tratamento	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Adição de novo medicamento	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se sim, especifique _____
Suspensão do tratamento	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se sim, especifique _____
Efeitos adversos do tratamento	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se sim, especifique o medicamento e descreva o sintoma com indicação da intensidade/gravidade (1: leve; 2: moderado; 3: grave) : _____ _____
Complicações	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se sim, especifique _____

NESTE MOMENTO, o(a) paciente está:

<input type="radio"/>	Sem infecção (assintomático ou teste negativo)
<input type="radio"/>	Em tratamento domiciliar e sem limitação em suas atividades
<input type="radio"/>	Em tratamento domiciliar e com limitação de suas atividades
<input type="radio"/>	Internado no hospital sem oxigenioterapia
<input type="radio"/>	Internado no hospital com oxigenioterapia por máscara ou cateter nasal
<input type="radio"/>	Internado no hospital com ventilação não-invasiva ou alto fluxo de oxigênio
<input type="radio"/>	Internado no hospital com intubação e ventilação mecânica
<input type="radio"/>	Internado no hospital com ventilação + suporte adicional a outros órgãos (vasopressores, diálise, oxigenação por membrana extracorpórea)

CONSIDERAÇÕES PARTICULARES

Registre as considerações que entender convenientes para ajudar na compreensão e seguimento do caso, percebidas em relação à consulta anterior (peculiaridades na resposta, tempo de resposta ao medicamento, etc.) ou que possam ser úteis para o preenchimento do formulário de resumo do caso

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

PARTE III – RESUMO DO CASO (ALTA)

CRM/Estado do Médico e Nº : _____ Data: ___/___/___ ID do(a) paciente: _____

DURAÇÃO DO TRATAMENTO (Número de dias desde a primeira consulta (dia 0) até a alta médica/remissão dos sintomas do quadro agudo da doença): _____

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

RX/CT de tórax : Sim Não Se sim: **Infiltrado intersticial presente**: Sim Não
Teste laboratorial para coronavírus: Sim Não Se sim: **Tipo do teste**: PCR em tempo real
 Imunocromatográfico (teste rápido) **Resultado**: Positivo Negativo Inconclusivo

TEMPO DE PERCEPÇÃO DA MELHORA: Se o paciente tiver melhorado após a medicação, informe em quanto tempo (horas) foi observada tal resposta positiva (tempo zero é aquele em que o paciente tomou a medicação): _____

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA COVID-19

<input type="checkbox"/> Difosfato de cloroquina	<input type="checkbox"/> Ivermectina
<input type="checkbox"/> Hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/> Nitazoxanida
<input type="checkbox"/> Azitromicina	<input type="checkbox"/> Ácido acetilsalicílico
<input type="checkbox"/> Sulfato de zinco	<input type="checkbox"/> Enoxaparina sódica
<input type="checkbox"/> <i>Arsenicum album</i> 30CH	<input type="checkbox"/> <i>Phosphorus</i> 30 CH
<input type="checkbox"/> Vitamina D	<input type="checkbox"/> <i>Outro</i> : especifique

OUTROS MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS OU PROCEDIMENTOS HIGIÊNICOS

<input type="checkbox"/> Ducha nasal com soro fisiológico	<input type="checkbox"/> Gargarejo com solução de Parsons
<input type="checkbox"/> Ducha nasal com solução de Parsons	<input type="checkbox"/> Uso oral de própolis
<input type="checkbox"/> <i>Outro</i> : especifique	<input type="checkbox"/> <i>Outro</i> : especifique

COMPLICAÇÕES

Pneumonia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Bacteremia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Anemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Sangramento	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Arritmia cardíaca	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Choque	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Meningite/Encefalite	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Síndrome respiratória aguda	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Outras (especifique):			

EVOLUÇÃO CLÍNICA

No momento da alta, o(a) paciente estava:	Comparado ao dia de início do tratamento, o paciente apresentou:
<input type="radio"/> Sem infecção (assintomático ou teste negativo) <input type="radio"/> Em tratamento domiciliar e sem limitação em suas atividades <input type="radio"/> Em tratamento domiciliar e com limitação de suas atividades <input type="radio"/> Internado no hospital sem oxigenioterapia <input type="radio"/> Internado no hospital com oxigenioterapia por máscara ou cateter nasal <input type="radio"/> Internado no hospital com ventilação não-invasiva ou alto fluxo de oxigênio <input type="radio"/> Internado no hospital com intubação e ventilação mecânica <input type="radio"/> Internado no hospital com ventilação + suporte adicional a outros órgãos (vasopressores, diálise, oxigenação por membrana extracorpórea) <input type="radio"/> Óbito	<input type="radio"/> Piora muito grande <input type="radio"/> Piora grande <input type="radio"/> Piora leve <input type="radio"/> Nem piora nem melhora <input type="radio"/> Melhora leve <input type="radio"/> Melhora grande <input type="radio"/> Melhora muito grande

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Faça as considerações que entender convenientes para ajudar na compreensão do caso e aprimorar futuras condutas clínicas (ex. percepção do ritmo ou tipo de resposta aos medicamentos, etc.)

ANEXO 2 - TERMO DE COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO EXCEPCIONAL PARA COVID-19

DIAGNÓSTICO: Fui devidamente comunicado(a), em linguagem clara e direta pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de estar com

COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

que é uma doença ainda sem tratamento cientificamente comprovado e que no início se assemelha a um quadro gripal simples, porém pode evoluir rapidamente para pneumonia grave e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva, com possibilidade de morte. Foi-me proposto o seguinte

TRATAMENTO: [Nomear os medicamentos a serem usados]

PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), de uma forma que pude claramente entender para poder depois decidir, que:

Inserir as informações dos medicamentos a serem prescritos

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o tratamento proposto para mim pode apresentar alguns efeitos colaterais; acima descritos, ou outros que poderão surgir em decorrência do uso associado com outros medicamentos na COVID-19. Entendi também que posso continuar em casa sem usar este tratamento proposto, apenas com medicamentos analgésicos ou outros usualmente empregados.

Também fui informado(a) que, independente do uso do tratamento acima proposto e caso venha a ser internado, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, e 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, após ser esclarecido e ter a oportunidade de tirar minhas dúvidas sobre os procedimentos, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente TERMO e na receita médica. 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). Li e compreendi as informações deste TERMO; estando plenamente

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19
no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

satisfeito, sabendo também que posso deixar de cumprir este TERMO a qualquer momento, até mesmo antes da efetivação dos procedimentos, sem que isto prejudique o atendimento à minha saúde pelo(a) médico(a).

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____:____ (hh/min)

Nome: _____

Assinatura: _____

Paciente Responsável

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL MÉDICO

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 foi por mim comunicado.

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____: ____ (hh/min)

Nome do(a) médico(a): _____ **CRM:** _____

Assinatura: _____

ANEXO 2 - TERMO DE COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO EXCEPCIONAL PARA COVID-19 E USO DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO: Fui devidamente comunicado(a), em linguagem clara e direta pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de estar com

COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

que é uma doença ainda sem tratamento cientificamente comprovado e que no início se assemelha a um quadro gripal simples, porém pode evoluir rapidamente em certos casos para pneumonia grave e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva, com possibilidade de morte. Foi-me proposto o seguinte

TRATAMENTO: [Nomear os medicamentos a serem usados]

PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), de uma forma que pude claramente entender para poder depois decidir, que:

Inserir as informações dos medicamentos a serem prescritos

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o tratamento proposto para mim pode apresentar alguns efeitos colaterais; acima descritos, ou outros que poderão surgir em decorrência do uso associado com outros medicamentos na COVID-19. Entendi também que posso continuar em casa sem usar este tratamento proposto, apenas com medicamentos analgésicos ou outros usualmente empregados.

Também fui informado(a) que, independente do uso do tratamento acima proposto e caso venha a ser internado, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, e 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.

Foi-me explicado que as informações coletadas durante o meu atendimento e acompanhamento poderão ser utilizadas em algum estudo que juntar dados de outros pacientes com a finalidade de ajudar a identificar tratamentos mais efetivos e seguros para a COVID-19, sem que seja possível identificar que os dados foram obtidos de mim.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, após ser esclarecido e ter a oportunidade de tirar minhas dúvidas sobre os procedimentos, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente TERMO e na receita médica. Autorizo também a utilização, sem identificação pessoal, de todos os dados clínicos produzidos durante o meu tratamento de COVID-19. 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). Li e compreendi as informações deste TERMO; estando plenamente satisfeito, sabendo também que posso deixar de cumprir este TERMO a qualquer momento, até mesmo antes da efetivação dos procedimentos, sem que isto prejudique o atendimento à minha saúde pelo(a) médico(a).

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____:____ (hh/min)

Nome: _____

Assinatura: _____

Paciente Responsável

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL MÉDICO

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 foi por mim comunicado.

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____: ____ (hh/min)

Nome do(a) médico(a): _____ **CRM:** _____

Assinatura: _____

EXEMPLO 1: TERMO DE COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO EXCEPCIONAL PARA COVID-19 E USO DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO: Fui devidamente comunicado(a), em linguagem clara e direta pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de estar com

COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

que é uma doença ainda sem tratamento cientificamente comprovado e que no início se assemelha a um quadro gripal simples, porém pode evoluir rapidamente para pneumonia grave e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva, com possibilidade de morte. Foi-me proposto o seguinte

TRATAMENTO: **Cloroquina + Azitromicina + Sulfato de zinco**

PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), de uma forma que pude claramente entender para poder depois decidir, que:

1. A **cloroquina** e a **hidroxicloroquina** são medicamentos disponíveis há mais de 70 anos para a prevenção e tratamento da malária, e mais recentemente para o tratamento de doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus, fazendo parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Várias pesquisas mostraram que elas podem inibir a replicação do coronavírus em células cultivadas no laboratório. Em pessoas, na fase inicial da COVID-19, estudo francês mostrou que foi mais rápida a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 quando os pacientes usaram a combinação de hidroxicloroquina com o antibiótico azitromicina. Em São Paulo, a observação comparada de 412 idosos tratados com hidroxicloroquina e azitromicina com 224 que não quiseram usar os medicamentos mostrou importante redução de quatro vezes nas internações hospitalares se o tratamento fosse instituído precocemente até 7 dias do início dos sintomas, sem registro de mortes no grupo tratado (e 5 mortes no grupo não-tratado. 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/hidroxicloroquina** são medicamentos seguros, com milhões de doses sendo usadas em todo o mundo há décadas, mas podem causar no curto prazo efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, coceira, redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca, alterações no ritmo cardíaco e alterações visuais. Estão contraindicados para portadores de epilepsia e insuficiência hepática avançada. Em geral as alterações são reversíveis voltando ao normal com a parada do medicamento.
3. A **azitromicina** é um antibiótico muito usado no combate a infecções do trato respiratório, que mostrou sua ação ao modular o pH de endossomos nas células epiteliais respiratórias, em mecanismo similar ao da cloroquina. A azitromicina mostrou inibição do SARS-CoV-2 in vitro e um efeito anti-inflamatório em doenças pulmonares na infância, sendo útil na prevenção de infecções respiratórias em crianças,. Juntamente com a cloroquina pode auxiliar na redução da multiplicação do vírus no organismo logo após a sua invasão, além de eventual ação profilática diante da possibilidade de progressão rápida do quadro inicial para pneumonia ou sepse. Apresenta baixa incidência de efeitos adversos, incluindo dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, desconforto abdominal, flatulência, constipação, tontura e sonolência.
4. O **sulfato de zinco** consta da lista de medicamentos essenciais da OMS e é mais utilizado como suplemento dietético para tratar a deficiência do zinco. Não é usual produzir efeitos colaterais, mas se usado em excesso pode provocar dor abdominal, vômitos, dor de cabeça e sensação de fadiga. Em pacientes com COVID-19 hospitalizados melhorou os resultados clínicos quando usado em associação com azitromicina e hidroxicloroquina, em estudo observacional retrospectivo. Estudo em laboratório mostrou também que o zinco inibe a replicação do coronavírus.

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o tratamento proposto para mim pode apresentar alguns efeitos colaterais; acima descritos, ou outros que poderão surgir em decorrência do uso associado com outros medicamentos na COVID-19. Entendi também que posso continuar em casa sem usar este tratamento proposto, apenas com medicamentos analgésicos ou outros usualmente empregados.

Também fui informado(a) que, independente do uso do tratamento acima proposto e caso venha a ser internado, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, e 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.

Foi-me explicado que as informações coletadas durante o meu atendimento e acompanhamento poderão ser utilizadas em algum estudo que juntar dados de outros pacientes com a finalidade de ajudar a identificar tratamentos mais efetivos e seguros para a COVID-19, sem que seja possível identificar que os dados foram obtidos de mim.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, após ser esclarecido e ter a oportunidade de tirar minhas dúvidas sobre os procedimentos, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente TERMO e na receita médica. Autorizo também a utilização, sem identificação pessoal, de todos os dados clínicos produzidos durante o meu tratamento de COVID-19. 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). Li e compreendi as informações deste TERMO; estando plenamente satisfeito, sabendo também que posso deixar de cumprir este TERMO a qualquer momento, até mesmo antes da efetivação dos procedimentos, sem que isto prejudique o atendimento à minha saúde pelo(a) médico(a).

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____:____ (hh/min)

Nome: _____

Assinatura: _____

Paciente Responsável

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL MÉDICO

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 foi por mim comunicado.

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020; **Horário:** ____: ____ (hh/min)

Nome do(a) médico(a): _____ **CRM:** _____

Assinatura: _____

EXEMPLO 2: TERMO DE COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO EXCEPCIONAL PARA COVID-19 E USO DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO: Fui devidamente comunicado(a), em linguagem clara e direta pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de estar com

COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

que é uma doença ainda sem tratamento cientificamente comprovado e que no início se assemelha a um quadro gripal simples, porém pode evoluir rapidamente para pneumonia grave e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva, com possibilidade de morte. Foi-me proposto o seguinte

TRATAMENTO: Ivermectina+ hidroxicloroquina + homeopatia

PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), de uma forma que pude claramente entender para poder depois decidir, que:

1. A **ivermectina** é uma droga utilizada para tratamento de parasitoses intestinais e dermatológicas, aprovada em 1998 pelo FDA para uso humano, que mostrou *in vitro* e em testes com animais ser capaz de suprimir a replicação de vários tipos de vírus RNA, incluindo HIV, chikungunya e febre amarela, tendo sido mais recentemente observada uma ação antiviral *in vitro* específica contra o SARS-CoV-2, com uma dose única capaz de controlar a replicação viral dentro de 24-48 h . Seus efeitos adversos têm natureza leve e transitória, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, indisposição, prurido cutâneo, tonturas, sonolência, tremor e alteração do paladar com aparecimento de gosto metálico.
2. A **cloroquina e a hidroxicloroquina** são medicamentos seguros, com milhões de doses sendo usadas em todo o mundo há décadas, mas podem causar no curto prazo efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, coceira, redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca, alterações no ritmo cardíaco e alterações visuais. Estão contraindicados para portadores de epilepsia e insuficiência hepática avançada. Em geral as alterações são reversíveis voltando ao normal com a parada do medicamento.
3. A **cloroquina/hidroxicloroquina** são medicamentos disponíveis há mais de 70 anos para a prevenção e tratamento da malária, e mais recentemente para o tratamento de doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus, fazendo parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Várias pesquisas mostraram que elas podem inibir a replicação do coronavírus em células cultivadas no laboratório. Em pessoas, na fase inicial da COVID-19, estudo francês mostrou que foi mais rápida a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 quando os pacientes usaram a combinação de hidroxicloroquina com o antibiótico azitromicina. Em São Paulo, a observação comparada de 412 idosos tratados com hidroxicloroquina e azitromicina com 224 que não quiseram usar os medicamentos mostrou importante redução de quatro vezes nas internações hospitalares se o tratamento fosse instituído precocemente até 7 dias do início dos sintomas, sem registro de mortes no grupo tratado (e 5 mortes no grupo não-tratado. 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.
4. . Os **medicamentos homeopáticos** em 30 CH são preparados numa diluição de 1/100 partes da substância original, repetida serialmente por 30 vezes, não sendo possível mais detectar traços químicos das substâncias originais no medicamento final. São medicamentos constantes da Farmacopéia Homeopática Brasileira, de largo emprego por médicos. Em altas diluições os medicamentos homeopáticos são bastante seguros e apenas podem provocar efeitos leves e transitórios, facilmente reversíveis com sua interrupção.

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o tratamento proposto para mim pode apresentar alguns efeitos colaterais; acima descritos, ou outros que poderão surgir em decorrência do uso associado com outros medicamentos na COVID-19. Entendi também que posso continuar em casa sem usar este tratamento proposto, apenas com medicamentos analgésicos ou outros usualmente empregados.

Também fui informado(a) que, independente do uso do tratamento acima proposto e caso venha a ser internado, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, e 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.

Foi-me explicado que as informações coletadas durante o meu atendimento e acompanhamento poderão ser utilizadas em algum estudo que juntar dados de outros pacientes com a finalidade de ajudar a identificar tratamentos mais efetivos e seguros para a COVID-19, sem que seja possível identificar que os dados foram obtidos de mim.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, após ser esclarecido e ter a oportunidade de tirar minhas dúvidas sobre os procedimentos, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente TERMO e na receita médica. 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). Li e compreendi as informações deste TERMO; estando plenamente satisfeito, sabendo também que posso deixar de cumprir este TERMO a qualquer momento, até mesmo antes da efetivação dos procedimentos, sem que isto prejudique o atendimento à minha saúde pelo(a) médico(a).

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____:____ (hh/min)

Nome: _____

Assinatura: _____

Paciente Responsável

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL MÉDICO

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 foi por mim comunicado.

Local e Data: _____, ____ de _____ de 2020 **Horário:** ____: ____ (hh/min)

Nome do(a) médico(a): _____ **CRM:** _____

Assinatura: _____

INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS PARA INSERÇÃO NO TERMO DE COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO EXCEPCIONAL PARA COVID-19

MEDICAMENTO	ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES
Cloroquina e Hidroxicloroquina	<p>A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há mais de 70 anos para a prevenção e tratamento da malária, e mais recentemente para o tratamento de doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus, fazendo parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Várias pesquisas mostraram que elas podem inibir a replicação do coronavírus em células cultivadas no laboratório. Em pessoas, na fase inicial da COVID-19, estudo francês mostrou que foi mais rápida a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 quando os pacientes usaram a combinação de hidroxicloroquina com o antibiótico azitromicina. Em São Paulo, a observação comparada de 412 idosos tratados com hidroxicloroquina e azitromicina com 224 que não quiseram usar os medicamentos mostrou importante redução de quatro vezes nas internações hospitalares se o tratamento fosse instituído precocemente até 7 dias do início dos sintomas, sem registro de mortes no grupo tratado (e 5 mortes no grupo não-tratado. 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.</p> <p>A cloroquina/hidroxicloroquina são medicamentos seguros, com milhões de doses sendo usadas em todo o mundo há décadas, mas podem causar no curto prazo efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, coceira, redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca, alterações no ritmo cardíaco e alterações visuais. Estão contraindicados para portadores de epilepsia e insuficiência hepática avançada. Em geral as alterações são reversíveis voltando ao normal com a parada do medicamento.</p>
Azitromicina	<p>A azitromicina é um antibiótico muito usado no combate a infecções do trato respiratório, que mostrou sua ação ao modular o pH de endossomos nas células epiteliais respiratórias, em mecanismo similar ao da cloroquina. A azitromicina mostrou inibição do SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> e um efeito anti-inflamatório em doenças pulmonares na infância, sendo útil na prevenção de infecções respiratórias em crianças. Juntamente com a cloroquina pode auxiliar na redução da multiplicação do vírus no organismo logo após a sua invasão, além de eventual ação profilática diante da possibilidade de progressão rápida do quadro inicial para pneumonia ou sepse. Apresenta baixa incidência de efeitos adversos, incluindo dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, desconforto abdominal, flatulência, constipação, tontura e sonolência.</p>
Ivermectina	<p>A ivermectina é uma droga utilizada para tratamento de parasitoses intestinais e dermatológicas, aprovada em 1998 pelo FDA para uso humano, que mostrou <i>in vitro</i> e em testes com animais ser capaz de suprimir a replicação de vários tipos de vírus RNA, incluindo HIV, chikungunya e febre amarela, tendo sido mais recentemente observada uma ação antiviral <i>in vitro</i> específica contra o SARS-CoV-2, com uma dose única capaz de controlar a replicação viral dentro de 24-48 h . Seus efeitos adversos têm natureza leve e transitória, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, indisposição, prurido cutâneo, tonturas, sonolência, tremor e alteração do paladar com aparecimento de gosto metálico.</p>

Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial

Nitazoxanida	A nitazoxanida é uma droga aprovada desde 2004 para o tratamento de diarreia provocada por <i>Giardia lamblia</i> e <i>Cryptosporidium parvum</i> , com bom perfil de segurança, tendo demonstrado <i>in vitro</i> uma atividade antiviral contra o SARS-CoV-2. É um medicamento bem tolerado pelo organismo, podendo ter reações colaterais como dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito, dor de cabeça, anemia, tontura, febre, flatulência, prurido e taquicardia.
Sulfato de zinco	O sulfato de zinco consta da lista de medicamentos essenciais da OMS e é mais utilizado como suplemento dietético para tratar a deficiência do zinco. Não é usual produzir efeitos colaterais, mas se usado em excesso pode provocar dor abdominal, vômitos, dor de cabeça e sensação de fadiga. Em pacientes com COVID-19 hospitalizados melhorou os resultados clínicos quando usado em associação com azitromicina e hidroxicloroquina, em estudo observacional retrospectivo. Estudo em laboratório mostrou também que o zinco inibe a replicação do coronavírus.
Vitamina D	A suplementação de vitamina D também tem sido aventada como medida para reduzir o risco de ter influenza ou de outras infecções, com indicação de altas doses para pacientes infectados com COVID (até 50.000 U.I./dia) ou de doses iniciais de 10.000 UI/dia por algumas semanas até alcançar a concentração desejada de 25(OH)D acima de 40-60ng/mL, seguidas de doses de manutenção de 5.000 UI/dia.
Ácido acetilsalicílico	O ácido acetilsalicílico é um dos medicamentos mais utilizados no mundo, com ação analgésica e antitérmica, além de ter um efeito protetor na formação de trombos ou coágulos. Pode ser útil na primeira fase de replicação viral pelo seu efeito analgésico e antitérmico, mas tem sido mais recomendado em pacientes com COVID-19 com o intuito de prevenir a eventual formação de microtrombos nos capilares alveolares, identificada em pacientes mais graves, diante da rápida e pouco previsível progressão da doença. Seus efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômitos, dor no estômago, azia, dor de cabeça, zumbido e vertigem, devendo ser usado com extremo cuidado em crianças abaixo de 12 anos com quadro de influenza viral.
Enoxaparina sódica	A enoxaparina sódica é um medicamento usado para prevenir a trombose venosa profunda em cirurgias ou pacientes acamados por muito tempo com risco de complicações tromboembólicas. Não tem indicação específica na fase de replicação viral da COVID-19, mas pode auxiliar na prevenção da formação de microtrombos nos pulmões na segunda e terceira fases da doença, que ocorrem muitas vezes de forma muito rápida e com baixa previsibilidade. Pode provocar reações colaterais como sangramentos, reações alérgicas, urticária, dor de cabeça, aumento do potássio no sangue e queda de cabelos.
Medicamentos homeopáticos Phosphorus 30 CH Arsenicum album 30 CH	Os medicamentos homeopáticos em 30 CH são preparados numa diluição de 1/100 partes da substância original, repetida serialmente por 30 vezes, não sendo possível mais detectar traços químicos das substâncias originais no medicamento final. São medicamentos constantes da Farmacopeia Homeopática Brasileira, de largo emprego por médicos. Em altas diluições os medicamentos homeopáticos são bastante seguros e apenas podem provocar efeitos leves e transitórios, facilmente reversíveis com sua interrupção.