A detailed 3D rendering of COVID-19 virus particles. The central focus is a large, spherical virus particle with a textured, greyish surface and numerous red, cylindrical spike proteins protruding from its surface. Surrounding this central particle are several smaller, similar virus particles, some appearing as faint, out-of-focus shapes in the background. The entire scene is set against a dark blue background with a subtle pattern of light blue, glowing particles, suggesting a microscopic or digital environment.

# **PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO DA COVID-19 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA E HOSPITALAR**

**Carmópolis de Minas- MG, 31 de maio de 2020**

**1ª edição**



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PIAUÍ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**

**Reitor**

José Arimatéia Dantas Lopes

**Vice-Reitora**

Nadir do Nascimento Nogueira

**Superintendente de Comunicação Social**

Jacqueline Lima Dourado

**Editor**

Ricardo Alaggio Ribeiro

**EDUFPI - Conselho Editorial**

Ricardo Alaggio Ribeiro (presidente)

Acácio Salvador Veras e Silva

Antonio Fonseca dos Santos Neto

Wilson Seraine da Silva Filho

Gustavo Fortes Said

Nelson Nery Costa

Viriato Campelo



**Editora da Universidade Federal do Piauí – EDUFPI**

Campus Universitário Ministro Petrônio Portella  
CEP: 64049-550 - Bairro Ininga - Teresina - PI - Brasil

*Todos os Direitos Reservados*



**FICHA CATALOGRÁFICA**

Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

Serviço de Processamento Técnico

P967 Protocolo para atendimento da COVID-19 na atenção primária e hospitalar / [Organizadora]: Tauany Izabel Santos Freitas. – Carmópolis de Minas-MG : EDUFPI, 2020. 41 p.

ISBN: 978-65-86171-37-2

1. COVID-19. 2. Sars-Cov2. 3. Tratamento Precoce. 4. Hidroxicloroquina. 5. Azitromicina. 6. Zinco. 7. Enoxaparina. 8. Corticoterapia. I. Freitas, Tauany Izabel Santos.

CDD 614.5

As recomendações, a seguir, foram baseadas em protocolos já instaurados, em especial o do Piauí, que teve participação da Dra. Marina Bucar Barjud, essa médica brilhante que pôde compartilhar, a partir de seus relatos, sua experiência promissora com o tratamento da Covid-19 no hospital em que trabalha na Espanha; além do conhecimento acumulado ao longo dos meses, ao acompanhar os casos de Covid-19 e seus resultados clínicos-terapêuticos que foi o que fez toda a diferença na condução dos casos.

Conteúdo elaborado e editado pela médica **Dra Tauany Izabel Santos Freitas CRM MG 70561**, junto à equipe de médicos apoiadores da rede pública municipal de Carmópolis de Minas- MG que em sua prática clínica já utiliza o protocolo com excelentes resultados no município:

**Dra Ana Luiza Alves de Faria Borges CRM MG 37937**

**Dra Carolina Loureiro da Rocha CRM MG 47995**

**Dr Eymard Miranda Guimarães CRM MG 17638**

**Dr Frederico Elias Talhari CRM MG 80520**

**Dra Gabriella Souza Paolinelli Correa CRM MG 70248**

**Dr Nuno Capistrano Melo CRM MG 29423**

**Dr Paulo Roberto Paolinelli Azevedo Santos CRM MG 63726**

Gostaria de agradecer ao Dr. Sabas Carlos Vieira por ter me apresentado o protocolo do Piauí que foi compartilhado com a equipe médica e adotado precocemente em nossa cidade. Também agradeço ao Dr. Álvaro Regino Chaves Melo pelas orientações. Tenho certeza do quanto foi importante semear esse conhecimento e tê-lo colocado em prática. Posso assim dizer que com a graça de Deus estamos sim, salvando vidas!

*“A cura é uma questão de tempo.*

*Mas por vezes também é uma  
questão de oportunidade.”*

Hipócrates



## **INTRODUÇÃO**

Quebras constantes de recorde no número de óbitos e aumentos estrondosos na quantidade de casos de Covid-19 em Minas Gerais marcaram a última semana do mês de maio. Balanço da Secretaria de Estado de Saúde (SES-MG) publicado na manhã do dia 31/05/2020 mostra que a tendência permanece semelhante à observada nos dias anteriores: mais uma vez, houve quebra de recorde no número de casos confirmados em apenas 24 horas – segundo dados oficiais, são 834 mineiros infectados a mais que no dia 30/05/2020.

Esta é a maior quantidade de diagnósticos confirmados de um dia para o outro desde o começo da pandemia em Minas Gerais no mês de março. Com o acréscimo dos novos casos, chegou a 10.464 o número de pessoas infectadas na região, sendo que 271 delas morreram em decorrência da Covid-19. A quantidade de mortes, bem como a de infectados, não para de crescer.

Levando em consideração o aumento dos casos, bem como interiorização crescente destes, e que a doença já levou ao colapso de sistemas de saúde pelo mundo afora, torna-se urgente a tomada de decisões por parte da comunidade médica, científica e dos gestores da saúde com o objetivo de buscar soluções que possam mitigar os efeitos da pandemia em Minas Gerais. E ao acompanhar o conhecimento acumulado de médicos que atendem pacientes com Covid-19 em outros países (principalmente na Espanha) e o sucesso no tratamento por eles instituído, bem como relatos de vários colegas do Brasil e seus protocolos (tendo como destaque o do Piauí), nos levou a elaborar e propor a implantação deste protocolo em Carmópolis de Minas.

## **OBJETIVOS**

O principal objetivo deste protocolo é iniciar o tratamento da Covid-19 o mais precocemente possível, ainda na fase infecciosa, pois no momento que se inicia a fase inflamatória da doença, a condição do paciente se deteriora rapidamente e muitos irão necessitar de leitos em Unidade de Terapia Intensiva, os quais podem se tornar insuficientes, segundo as projeções do Ministério da Saúde do Brasil. Também evitar o colapso do sistema de saúde, além de garantir a equidade e universalização do tratamento por meio do SUS.

## **FISIOPATOLOGIA DA COVID-19**

A COVID-19 é uma doença sistêmica de caráter infeccioso-imunológico-inflamatório-hematológico, de alta letalidade para grupos de risco, não raramente

letal para pessoas sem fatores de risco e com frequente evolução rápida para o estado de gravidade, impondo a necessidade de rápidas mudanças de paradigmas o que obrigou diversos países a repensarem suas estratégias de enfrentamento, passando o foco principal para a atenção primária, até então bastante negligenciada e subvalorizada no início da pandemia. Diante dos novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença e a observação de resultados em clínicas e hospitais de países afetados pela COVID-19 o mundo começou a reconhecer a necessidade do tratamento precoce para evitar as formas moderadas e graves da fase inflamatória. Estas formas levam ao colapso dos sistemas de saúde públicos e privados pela ocorrência em fase de pandemia do acometimento simultâneo de inúmeras pessoas. Atualmente, devido à pandemia pelo Coronavírus, um patógeno de alta virulência e letalidade e a urgência de informações, não existem ainda estudos publicados, em pacientes com COVID-19, do tipo duplo cego randomizado (evidência científica nível A), que possam ser utilizados como referência para suportar ou contraindicar o uso off label de medicamentos com conhecida atividade antiviral e imunomoduladora, de baixo custo, efeitos adversos amplamente conhecidos e de vasta utilização em nosso meio. Diversos ensaios clínicos estão em andamento, inclusive no Brasil, com provável publicação após final da pandemia, o que deverá suportar decisões terapêuticas posteriores à mesma. Portanto, diante da ausência de tratamento específico, o tratamento baseado em estudos promissores e na observação de resultados terapêuticos (evidência científica nível B2C) tem sido utilizado e obtido sucesso significativo com redução de progressão da doença para estágios mais graves e diminuição de letalidade em diversos países e em alguns municípios do Brasil.

A doença se inicia por uma fase viral quando há replicação crescente do vírus e sua interação com as células do hospedeiro, especialmente através dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2). Os sistemas do organismo ricos em receptores ECA 2 são o alvo preferencial do vírus que ataca principalmente as células pulmonares, as do sistema nervoso central, as do trato gastrintestinal, especialmente duodeno e intestino delgado, células hepáticas (colangiócitos, predominantemente, mas também hepatócitos) e endotélio vascular. Nas etapas seguintes, a doença se caracteriza pela resposta imunológica do hospedeiro com reações inflamatórias variadas e pela fase de hiperinflamação, considerada grave e de difícil resposta terapêutica, onde há uma tempestade de citocinas, tipo Linfocitose Hemofagocítica Secundária (LHS), insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, complicações cardiovasculares e renais, sepse, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos. É conhecido há longo tempo o papel imunopatológico das citocinas nas infecções virais. Altos níveis de citocinas estão relacionados à progressão da doença para quadros mais graves,



associados à tempestade de citocinas e coagulação intravascular disseminada. Em pacientes com COVID-19 tem sido detectada alta expressão de interleucina 1beta (IL1 $\beta$ ), de interferon gama, de proteína induzida 10 e de proteína 1 quimioatrativas de monócitos (MCP - 1) que podem ativar a resposta das células T helper já nas fases iniciais da doença. Os canais de íons pró-inflamatórios ativam os inflamassomos que, por sua vez, ativam as citocinas pró inflamatórias IL1 $\beta$  e IL18 e com a progressão, a interleucina 6 (IL6), fator de necrose tumoral e outras citocinas inflamatórias e quimiocinas. Estudos mostram que a Hidroxicloroquina inibe canais de cálcio e potássio que levam à redução na ativação de inflamassomos. Os níveis de interleucina 2R e 6 têm sido correlacionados com a severidade da doença. Esse conhecimento tem direcionado as decisões terapêuticas, com a utilização de imunomoduladores, corticosteroides e outras substâncias como anti-interleucina 6 e anticoagulantes nos pacientes nas fases mais graves da COVID-19.

## Fases da Covid-19

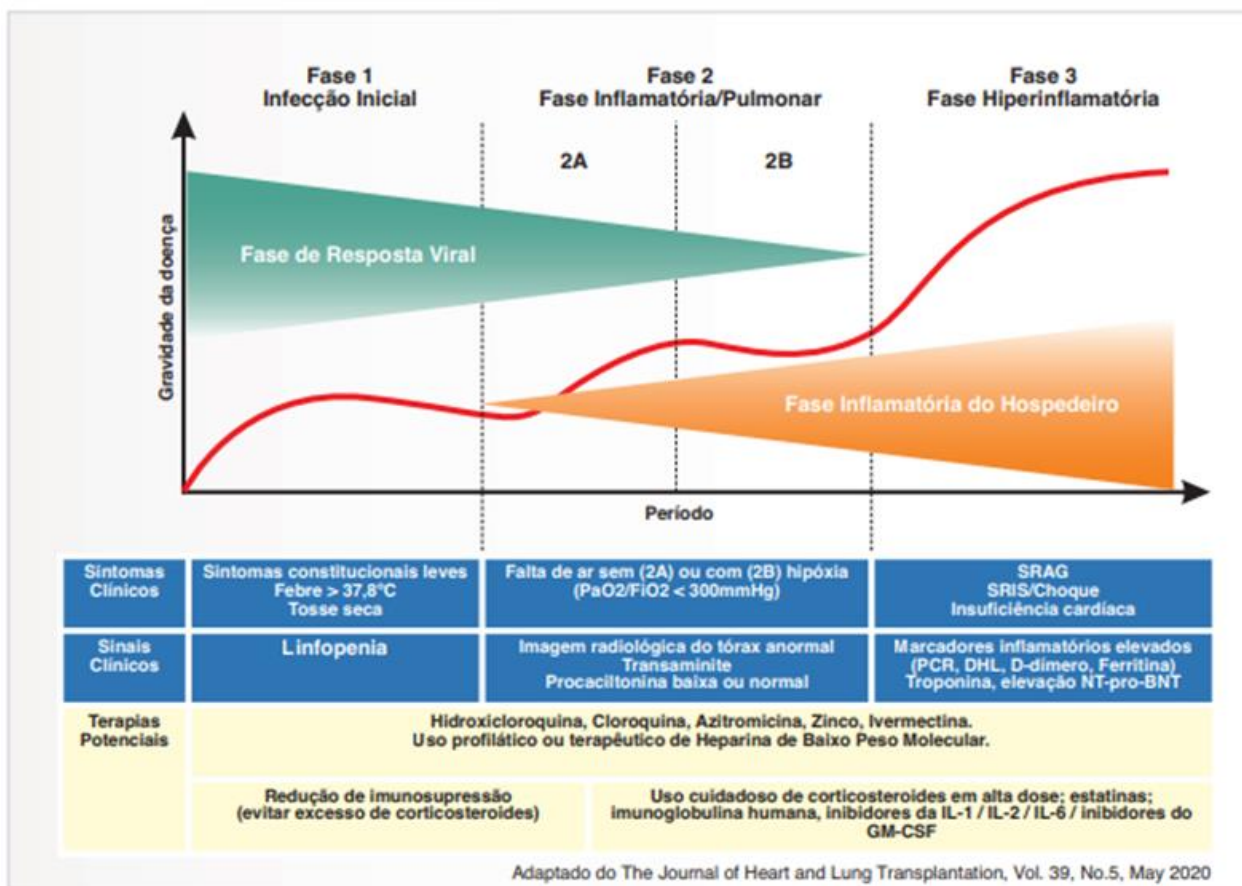


Figura 1: Classificação dos estados de doença COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra três fases da progressão da doença COVID-19, com sinais, sintomas e possíveis terapias específicas de cada fase. SRAG, síndrome do desconforto respiratório agudo; PCR, proteína C reativa; DHL, desidrogenase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

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

O grupo de colaboração multicêntrica do Departamento de Ciência e Tecnologia da província de Guangdong e da Comissão de Saúde da província de Guangdong descreve que tratar com cloroquina os pacientes diagnosticados com pneumonia por coronavírus melhora a taxa de sucesso do tratamento, diminui o tempo médio de internação e diminui a probabilidade de sequelas (principalmente respiratórias) nos pacientes. A fim de orientar e regular o uso de cloroquina em pacientes com pneumonia pelo SARS Cov 2, o grupo chinês desenvolveu um documento de consenso, após extensa discussão, onde recomenda comprimidos de fosfato de cloroquina para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia pelo novo coronavírus e sem contraindicações à cloroquina.

Um estudo randomizado brasileiro, Coalisção Brasil 2, já iniciou e está em andamento, registrado no ClinicalTrials.gov. Ele está comparando hidroxicloroquina versus hidroxicloroquina e azitromicina com previsão de término do estudo em 30.08.2020, segundo o site do ClinicalTrials.

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

A Sociedade Brasileira de Cancerologia no dia 13.04.2020 se manifestou a favor do protocolo para tratamento precoce da Covid-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, em regime ambulatorial, e enviou ao Ministro da Saúde do Brasil um ofício explicando a tomada desta decisão.

O Conselho Federal de Medicina propôs, no dia 16.04.2020 (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020), que o médico assistente deve considerar o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com sintomas leves no início do quadro clínico, em que tenham sido descartadas outras viroses e que tenham confirmado o diagnóstico de Covid-19, em decisão compartilhada com o paciente. Sendo o médico obrigado a relatar ao doente que não existe até o momento nenhum trabalho que comprove o benefício do uso da droga, explicando os efeitos colaterais possíveis e obter o consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares. Devem considerar ainda o uso em pacientes com sintomas importantes, mas não ainda com necessidade de cuidados

intensivos, com ou sem necessidade de internação e o uso compassivo em pacientes críticos recebendo cuidados intensivos.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia alerta que a cloroquina e hidroxicloroquina, por serem medicamentos utilizados há muito tempo, possuem um perfil de segurança conhecido. Os antimaláricos são considerados medicações imunomoduladoras e não imunossupressoras. As reações colaterais mais comuns são relacionadas ao trato gastrointestinal, como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

No dia 17.04.2020 a Rede Prevent Senior de São Paulo publicou seus dados para a imprensa brasileira. Foram admitidos no estudo 412 pacientes que aceitaram iniciar precocemente o uso de hidroxicloroquina (400mg 12/12 primeiro dia seguido de 1 comprimido de 400mg/dia por 6 dias e azitromicina 500mg/dia por cinco dias) e o desfecho de internação foi comparado com 224 pacientes que não aceitaram entrar no estudo. O estudo não foi publicado em revista científica indexada com avaliação independente e anônima pelos pares. Embora o estudo do ponto de vista metodológico apresente vários vieses como a não testagem dos pacientes para confirmação de Covid-19 por RT-PCR, não ser um estudo randomizado, não caracterizou bem o motivo da internação e ter incluído pacientes com pouca sintomatologia que teoricamente poderiam ficar sem tratamento, a conclusão dos autores foi que a utilização de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com suspeita de Covid-19 diminui a necessidade de internação hospitalar. A taxa de internação nos pacientes que receberam a medicação antes ou depois de 7 dias de início dos sintomas e os que não tomaram a medicação foi de 1.17, 3.2 e 5.4%, respectivamente. No grupo tratamento ocorreram dois óbitos um por doença coronariana e outro por câncer metastático. No grupo controle não ocorreu óbito. O tempo de seguimento do estudo é curto e aguardamos atualização e publicação dos dados com um seguimento maior. Uma análise do subgrupo de pacientes que se submeteram à tomografia de tórax(CT) e tinham achados compatíveis com Covid-19 (grupo tratamento e controle 60.9% versus 24% fizeram CT e destes 70% versus 40.7% tinham alterações compatíveis com Covid-19, respectivamente) pode trazer informações adicionais que ajudem o clínico na tomada de decisão. É curioso que muitos pacientes que apresentavam alterações pulmonares na tomografia de tórax foram tratados no domicílio, sobretudo em se tratando de pacientes idosos e com comorbidades. Este achado também mostra que a doença pode ser silenciosa e já apresentar alterações pulmonares em pacientes pouco sintomáticos. Os estudos randomizados que estão em curso no mundo podem esclarecer estas dúvidas. Mas na opinião deste grupo devemos oferecer o tratamento precoce para mitigar a evolução da doença e evitar a sobrecarga no sistema de saúde brasileiro, enquanto não existe um tratamento específico para a Covid-19.



Diante destes dados iniciais que geram uma hipótese de que a hidroxicloroquina e azitromicina podem alterar o curso da doença, com provável diminuição da morbidade (e talvez da mortalidade também) e na ausência de efeitos secundários importantes no uso em curto prazo, não existe nenhuma justificativa para não se oferecer esse tratamento “off label”, haja vista que são duas drogas utilizadas há décadas em vários cenários clínicos, com efeitos colaterais conhecidos e de pequena incidência, mesmo no uso crônico, e com mortalidade muitíssimo inferior à da Covid-19 que é uma doença de alta letalidade e morbidade. Entretanto, a decisão de tomar ou não a medicação é do paciente e o médico só deve prescrever após o paciente assinar termo consentimento livre e esclarecido específico.

No dia 20 de maio de 2020, O Ministério da Saúde, com objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS e a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde, publicou orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de COVID-19. Esse documento traz a classificação dos sinais e sintomas da doença, que pode variar de leve a grave e a escolha do melhor tratamento está de acordo com a fase em que o paciente se encontra.

E, por fim, no dia 16 de junho de 2020, a Universidade de Oxford no Reino Unido divulgou os principais resultados provisórios do estudo pragmático RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) com 2.104 pacientes que foram randomizados para receber 6 mg de dexametasona por injeção intravenosa por 10 dias, em comparação com 4.321 pacientes em tratamento usual [tocilizumabe (Actemra), plasma convalescente, azitromicina e lopinavir / ritonavir (Kaletra)]. Entre o grupo de atendimento habitual, a mortalidade em 28 dias foi maior (41%) entre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica; a mortalidade foi de 25% naqueles que necessitaram apenas de oxigênio e 13% nos que não necessitaram de suporte respiratório. As mortes no braço de dexametasona foram reduzidas em um terço (RR 0,65, IC 95% 0,48-0,88, P = 0,0003) entre os pacientes que receberam ventilação mecânica e em um quinto (RR 0,80, IC 95% 0,67-0,96, P = 0,0021) entre pacientes que necessitaram de oxigênio versus pacientes que receberam os cuidados habituais, de acordo com uma declaração dos autores do estudo. Mas a dexametasona não mostrou benefício entre os pacientes que não necessitaram de suporte respiratório (RR 1,22, IC 95% 0,86-1,75). Os investigadores estimaram que tratar 8 pacientes ventilados ou 25 necessitando de oxigênio suplementar impediria uma morte. Eles acrescentaram que, dada a "importância da saúde pública para esses resultados", estão trabalhando para publicar os detalhes completos em breve.

## 1. CONSIDERAR PRINCIPAIS SINTOMAS CLÍNICOS:

- ✓ Febre
- ✓ Tosse seca
- ✓ Cefaleia persistente ou tontura
- ✓ Desconforto na garganta (“bolo ao engolir”)
- ✓ Mialgia ou fadiga
- ✓ Dor torácica (“aperto no peito”)
- ✓ Astenia (cansaço, desânimo)
- ✓ Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal
- ✓ Anosmia (até 20-25% dos pacientes apresentam perda do olfato), ageusia (perda do paladar).
- ✓ Dispneia



NOTA: Sinais muito sugestivos de Covid-19: febre persistente (90% dos casos), associado à tosse seca e sintomas gastrointestinais. Pacientes com anosmia mais de 80% tem PCR positivo para SARS-Cov 2, portanto é um sintoma a ser valorizado.

## **OUTROS SINAIS E SINTOMAS A CONSIDERAR:**

- ✓ Anorexia ou hiporexia
- ✓ Calafrios
- ✓ Coriza e expectoração
- ✓ Rash cutâneo ou manifestações cutâneas inespecíficas (VER ANEXO 2-TABELA 2).
- ✓ Conjuntivite
- ✓ Hemoptise leve pode ocorrer [sendo que quase todos estão na fase inflamatória (internar)] e o risco é maior de trombose
- ✓ **Hemoptise não contraindica a heparina**

**Dengue: ficar atento para este diagnóstico diferencial!!!**

## **2. ORIENTAÇÕES GERAIS À POPULAÇÃO:**

### **Momento de procurar assistência médica:**



➤ Em caso de febre e dois ou mais destes sintomas que persistam sem melhora por 24/48 horas, o paciente deve ser orientado a procurar assistência médica.

➤ Se a febre desaparecer, mas os outros sintomas não melhorarem, pode ser um dos sinais de que o paciente está entrando na fase de inflamação e requer atenção redobrada do médico para não perder a janela de oportunidade do tratamento precoce.

## **3. AVALIAÇÃO MÉDICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA E HOSPITALAR:**



- Realizar avaliação clínica, radiológica e laboratorial;
- Anotar os dados no Cartão do paciente com Síndrome Gripal feito pra controle deste;
- Fazer notificação;
- Fazer termo de isolamento e coleta dos contatos;
- Esclarecimento ao paciente e familiares e solicitação de assinatura de consentimento informado para instituir tratamento precoce com hidroxicloroquina e azitromicina;
- Prescrição imediata de esquema terapêutico recomendado para o tratamento de Covid-19;
- Atestado médico.

#### **4. CONSIDERAÇÕES SOBRE EXAMES:**

- Exames laboratoriais básicos, de acordo com a clínica do paciente: hemograma, eletrólitos, glicemia, GAMA-GT, FA, ALT, AST, PCR, ureia e creatinina, bem como exames adicionais para seguimento: dímero-D, DHL, CPK e ferritina.

- Coleta de RT-PCR swab nasofaríngeo e orofaríngeo qualitativa ou quantitativa (carga viral) - coletar de todos os suspeitos

assintomáticos ou sintomáticos na fase inicial

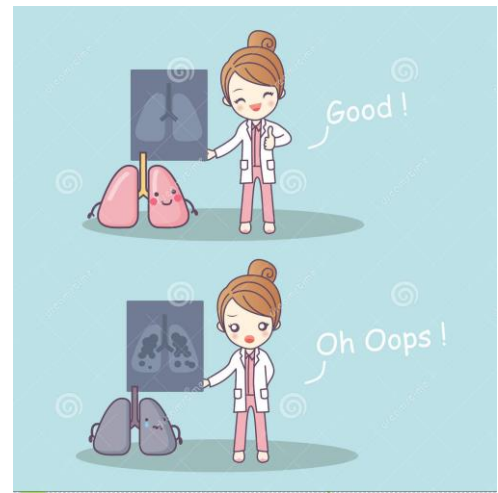
(primeiros 7 dias de sintomas), conforme disponibilidade. A sensibilidade do teste é variável e seu resultado negativo não invalida o diagnóstico clínico de COVID-19. Às vezes é necessário coleta em outros locais de secreção nasorespiratória ou nas fezes em casos em que o sintoma predominante é diarreia. Lembrar que o RT-PCR SARS-COV-2 pode ainda estar positivo em até 2-3 semanas (mesmo em pacientes já curados, pois são as partículas residuais do vírus que são detectadas).

- COVID-19 Ag ECO Teste: teste para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo. Resultado em 15-30 minutos. Coleta de casos assintomáticos e sintomáticos (primeiros 7 dias de sintomas). Seu resultado negativo não invalida o diagnóstico clínico de COVID-19.

- Realização de teste rápido ou sorologia (IgM e IgG) de pacientes sintomáticos, desde que se tenham, idealmente, pelo menos 13 dias de sintomas ou mais. O teste negativo não invalida o diagnóstico clínico da doença. Um resultado negativo para pacientes que apresentaram sintomas típicos, é sugerido a repetição dos testes depois de 2 semanas como contraprova. Infecções por outros coronavírus, citomegalovírus, herpes e vírus Epstein-barr, dengue e vacinação recente, dentre outros, podem resultar em falsos positivos.

- ECG (eletrocardiograma).

- RX de tórax e/ou tomografia de tórax (padrão-ouro), conforme avaliação médica.



A TC de tórax poderá ser disponibilizada pela Secretaria de Saúde Municipal, diante dos seguintes critérios:

- ✓ Paciente com comorbidades;
- ✓ Alteração na ausculta pulmonar;
- ✓ Alteração no raio-x de tórax;
- ✓ Baixa saturação de oxigênio (<96% em jovens e <93% em idosos);
- ✓ Dímero-D alterado;
- ✓ Sinais sugestivos de piora na evolução clínica com reincidência de consultas.

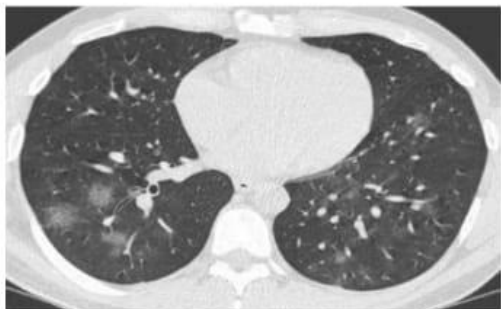
## Principais achados de Imagem, sugestivos de Covid-19:

### TOMOGRAFIA DE TÓRAX:

- Sensibilidade da TC: 61-97% - Negativa em pacientes sintomáticos de 20 a 56%
- Linfonomegalias: 4-8% Derrame pleural: 5% Derrame pericárdico: 5% (associados a pior prognóstico)

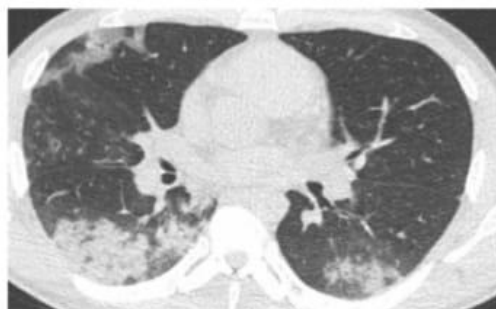
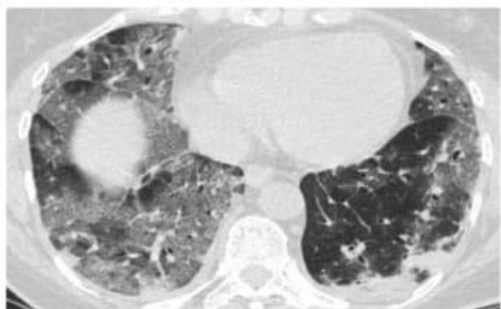
### FASES DA DOENÇA (TC DE TÓRAX)

FASE I (0 A 4 DIAS)	PADRÃO VIDRO FOSCO
FASE II (5 A 8 DIAS)	PAVIMENTAÇÃO EM MOSAICO
FASE III (9 A 13 DIAS)	CONSOLIDAÇÃO
FASE IV (> 14 DIAS)	↓CONSOLIDAÇÃO : ACHADOS RETICULARES



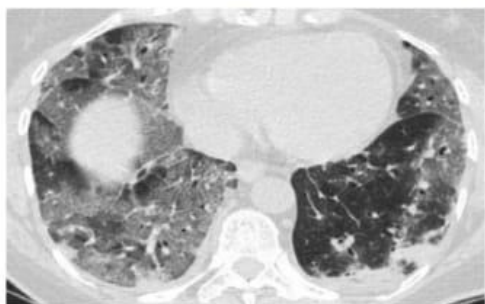
#### PADRÃO VIDRO FOSCO (Manifestação precoce da doença)

- 57 a 98% dos pacientes, Geralmente bilaterais, predomínio basal periférico / arredondadas,



#### CONSOLIDAÇÕES (Mais encontrada em pacientes > 60 anos)

- 64% dos pacientes, Indicador de fase mais avançada da doença (geralmente após 14 dias)



#### PADRÃO RETICULAR (Mais encontrada em pacientes > 60 anos)

- 48% dos pacientes, Prevalência aumenta com tempo da doença



#### PAVIMENTAÇÃO EM MOSAICO

- 5 – 36% dos pacientes, geralmente na fase de pico da doença (cerca 10 dias)



## **5. TERAPIA RECOMENDADA:**

### **Fase 1 – Replicação viral ou infecciosa**

(em média, até 5 a 7 dias de sintomas)



Saturação de oxigênio > 96% (pacientes jovens)

Saturação de oxigênio > 93% (idosos)

FR < 20 rpm

Ausulta pulmonar limpa/ Rx de tórax normal/ Ausência de dispneia

Transaminases em valores normais

PCR pode subir, mas não mais que 90 (PCR < 90)

Linfopenia, mas os linfócitos ainda são > 1200

LDH alto, mas ainda < 300

Dímero-D nessa fase não é obrigatório pedir (exceto em pacientes com comorbidades e fatores de risco), porém se vier alterado, deve dar enoxaparina obrigatoriamente e é um sinal de que esse paciente vai entrar na fase inflamatória.

### ***Tratamento domiciliar:***

- ✓ **Hidroxicloroquina** 400 mg, via oral, de 12/12 horas no 1º dia e depois 400 mg/dia do 2º ao 6º dia à noite, junto à refeição. E se persistirem os sintomas, completar 10 dias;

Na indisponibilidade da Hidroxicloroquina utilizar a Cloroquina:

1º dia – 150 mg - 3 comprimidos (450 mg), via oral, de 12/ 12 horas (junto à refeição),

Do 2º ao 6º dia – 150 mg - 3 comprimidos (450 mg), via oral, à noite (junto à refeição). Se persistirem os sintomas, completar 10 dias.

▪ Em caso de Insuficiência renal:

Não necessita de ajuste se FG > 30 mg/dl.

Se FG entre 15 e 30 mg/dl não dar dose total.

Se < 15 mg/dL dar dose em dias alternados.

- Contraindicado em caso de alergia, maculopatias, retinose pigmentar, epilepsia, miastenia gravis. Pode agravar a psoríase, a porfiria cutânea tarda e desordens dermatológicas esfoliativas.
- Usado com cautela na doença hepática avançada ou desordens sanguíneas ou neurológicas.
- Não coadministrar com: amiodarona, Flecainida.
- Interação moderada com Digoxina (monitorizar), Ivabradina e Propafenona, Pradaxa (reduzir dose a 110), Edoxaban (reduzir dose a 30).
- Interação leve com Verapamil (diminuir dose) e Ranolazina.

- ✓ **Azitromicina** 500 mg, via oral, dose única diária por 5 dias pela manhã ou em horário não coincidente com a Hidroxicloroquina, distante da refeição. Se persistirem os sintomas, completar 10 dias;

- Evitar em insuficiência renal com FG < 10 mg/dL.
- Não administrar com amiodarona, sotalol. Aumenta níveis de digoxina.

### **Antibioterapia, em caso de sobreinfecção:**

Em pacientes com suspeita de sobreinfecção (leucocitose com neutrofilia, consolidação lobar) ou em pacientes com fatores de risco (DPOC, doença cardiovascular, diabetes, câncer, doença hepática crônica, imunodeprimidos. De acordo com o paciente, idade >60anos pode ser considerado fator de risco).

- Cefuroxima 500mg/12h VO por 10 dias ou Amoxicilina + Clavulanato 875/125 mg/12h VO por 7-10 dias, associados à Azitromicina 500 mg/dia VO ou Claritromicina 500 mg/dia VO por 10 dias; ou Ceftriaxona 2g/24h EV por 5-7 dias (podendo associar clindamicina 600 mg/6h EV).
- Alergia a betalactâmicos: Levofloxacino 500mg/dia/5dias (no caso de utilizar levofloxacino, evitar azitromicina por possível alargamento de QTc).
- Piperacilina + Tazobactam 4,5g de 8/8h EV por 5-7 dias, se fatores de risco para Gram negativos, como DPOC.
- Meropenem 1g/8h E Vanco 1g/12h (ou Teicoplanina 400 mg/12h ou linezolida 600 mg/12h, substituindo a Vanco) por 7-10 dias, em casos mais graves.

## Antibioticoterapia no cuidado hospitalar:

### \*ORIENTAÇÃO PARA ANTIBIÓTICOS:

#### SITUAÇÃO 1

- Pacientes com SARS com mais de 3L de O2 por CATO2 + TC de tórax com mais de 50% de acometimento e sinais de infecção em exames laboratoriais (Leucocitose com ou sem Linfopenia e/ou PCR elevado) e Febre persistente nos primeiros 5 dias de doença, ou paciente com retorno de febre após 7-10 dias do início da doença COVID-19.
- COVID-19 e Diarreia persistente possivelmente infecciosa com sinais de gravidade (aumento de DHL, Linfopenia, PCR elevado, leucocitose, disfunção de órgão, choque circulatório).

#### Medicações:

- ✓ - **TAZOCIN 4,5g + 100 ml SF 0,9% EV 8/8h** por 5-7 dias, podendo ser descalonado para alta hospitalar se evidente melhora clínica e resolução da infecção.

- - AJUSTE PARA FUNÇÃO RENAL E DIALÍTICO A PARTIR DO 2º DIA:

Piperacilina+	4/0,5 g q 6-8h	4/0,5 g q 6-8h	2/0,25 g q 6h	2/0,25 g q 8h	HEMO: Dose para CrCl <10 + 0,75 mg AD
Tazobactam			<20: 2/0,25 g q 8h	CRRT: 4,5 q 48h	CAPD: 4/0,25 g q 12h

#### SITUAÇÃO 2

- Paciente com SARS com até 2L de O2, TC de tórax com menos de 30-40% acometimento pulmonar, fora do grupo de risco e sinais de infecção em exames laboratoriais (Leucocitose com ou sem Linfopenia e/ou PCR elevado) + Febre persistente nos primeiros 5 dias de doença, ou paciente com retorno de febre após 7-10 dias do início da doença COVID-19.

#### Medicações:

- ✓ - **CEFTRIAXONE 1g + 50 ml SF 0,9% EV 12/12h** por 5-7 dias, podendo ser descalonado para alta hospitalar se evidente melhora clínica e resolução da infecção.
- ✓ - **Azitromicina 500mg VO 1 x ao dia** por 5 dias.
- ✓ - **Associar Clindamicina 600mg EV 6/6** se sinais de bronco-aspiração ou diarreia infecciosa sem sinais de gravidade nos exames laboratoriais.

#### SITUAÇÃO 3

- Paciente dialítico, DPOC com uso de O2 domiciliar com internação nos últimos três meses e uso de ATB, oncológico, imunossuprimidos (usuário de corticoide, transplantado).

#### Medicações:

- ✓ - **MEROPENEM 1g + 100 ml SF 0,9% EV 8/8h** 7-10 DIAS
- ✓ - **VANCOMICINA 1g + 250 ml SF 0,9% EV 12/12h** 7-10 DIAS (SE PORTADOR DE CATETER DE DIÁLISE, CATETER DE QUIMIOTERAPIA, NEUTROPÊNICO, ONCOLÓGICO E CHOQUE CIRCULATÓRIO).

- ✓ AJUSTE PARA FUNÇÃO RENAL E DIALÍTICO A PARTIR DO 2º DIA:

Meropenem	1 g q 8h	1 g q 8h	1 g q 12h	500 mg q 24h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose para CrCl <10
Vancomicina*	1 g q 12h	1 g q 12h	1 g q 24-96h	1 g q 4-7 dias CCRT: 1 g q 24-96h	HEMO/CAPD: Dose para CrCl <10

- ✓ **Sulfato de zinco** 220 mg, via oral, dose única diária por 5 dias (no intervalo entre as refeições) *ou* 66 mg por dia por 15 dias (no intervalo entre as refeições);
  
- ✓ **Enoxaparina (dose profilática)**, via subcutânea:  
40mg/dia, se peso<80kg; 60mg/dia, se peso>80kg e 40mg/12h, se peso>100Kg por 7 dias para todos os pacientes e por 15 dias, se apresentar alto risco de base para trombose (trombofilia, anemia falciforme e outros casos).

▪Se insuficiência renal (FG<30, enoxaparina 20mg).

Obs.: (gestante, puérpera, antecedente pessoal de trombose arterial ou venosa, ou infecção severa: Dímero-D>6 vezes o valor normal, PCR>150, Ferritina >100, Linfócitos<800) ou infecção severa por COVID (Dímero-D>1500, PCR>150, Linfócitos<600, padrão intersticial bilateral em RX):  
Enoxaparina 1mg/Kg/dia  
(Se FG<30, Enoxaparina 0,25mg/kg/12h) em regime de internação e fazer controle de Dímero-D. Iniciar também corticoterapia com Metilprednisolona EV.

- ✓ Antiagregantes e anticoagulantes orais não estão indicados como substitutos, até o momento.
- ✓ Em pacientes com anticoagulação oral por outras causas, trocar por heparina a dose plena, em regime de internação.

### **Contraindicação para uso de anticoagulante:**

- Vigência de hemorragia grave
- Trauma recente do SNC
- Hemorragia recente do SNC
- Coagulopatia grave
- Hipertensão arterial severa refratária a tratamento
- Sangramento digestivo recente
- Plaquetopenia grave< 50mil
- **Atenção para o diagnóstico diferencial da dengue**

Observações:

- Pacientes acima de 60 anos.
- Pacientes com relato de cardiopatia e uso de medicações que pode prolongar o intervalo QT (consulte [crediblemeds.org](http://crediblemeds.org)).
- Pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 bpm.

Esse perfil de paciente deve realizar ECG e, caso sejam encontradas alterações que possam predispor a arritmias, solicitar avaliação de médico cardiologista. Após avaliação adequada, considerar terapia com paciente hospitalizado. Na impossibilidade de acesso ao cardiologista, calcular o intervalo QT corrigido pela frequência, se:

- Intervalo QTc < 450ms pode-se indicar hidroxicloroquina e azitromicina.
- Intervalo QTc entre 450-500ms fazer somente hidroxicloroquina.
- Intervalo QT > 500ms encaminhar para internação e não prescrever hidroxicloroquina e azitromicina (ver “alternativa de tratamento para quem apresenta essa contraindicação” mais abaixo).

Obs: Gestantes, lactantes e crianças não têm contraindicação ao uso do esquema recomendado! Avaliar risco/benefício!

Crianças: 6.5mg/Kg/dia de hidroxicloroquina e também pode ser administrado azitromicina 10 mg/Kg/dia.

Considerar internação das grávidas de acordo com gravidade e evolução do caso.

Obs: Caso sintomas gripais predominem, na ausência de manifestações específicas de Covid-19 (náuseas, diarreia, anosmia) e paciente não foi vacinado contra gripe, associa-se oseltamivir 75 mg VO de 12/12h por cinco dias.

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

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



**Alternativa de tratamento para quem apresenta contraindicação ao uso de hidroxicloroquina e azitromicina:**



- **Ivermectina** 6 mg- 1 cp a cada 30 kg, dose única, no 1º dia (distante das refeições):  
2 cps até 60kg  
3 cps acima 60 até 90kg  
4 cps acima de 90kg,  
seguidos de 1 cp/dia por mais 2 dias (distante das refeições).

Não usar em crianças abaixo de 5 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso.

**OU**

- **Nitazoxanida** 500 mg (1 CP de 12/12 horas) por 3 dias, junto às refeições.

- ✓ Mais os outros medicamentos da fase 1/replicação viral (**sulfato de zinco, enoxaparina**) e **outro antibiótico**, se este também for necessário.

**Em até 5-7 dias a Covid é autolimitada em 40% dos casos. Porém alguns pacientes evoluem para a fase inflamatória.**

## Fase 2 – Inflamatória (2A e 2B)

(em média, do 5º ao 10º dia de sintomas)

A inflamação podemos identificar a partir de 3 critérios:

- Sinais e sintomas ou clínica que dure mais de 7 dias, podendo se manifestar como:
  - ✓ Dispneia (pneumonite/TEP)
  - ✓ Diarreia intensa (inflamação intestinal)
  - ✓ Cefaleia que não melhora com analgésicos habituais ou convulsão (encefalite)
  - ✓ Dor torácica (miocardite/pneumonite)
  
- Imagem pulmonar comprometida
  
- Análise laboratorial com alterações



Se houver sinal de inflamação observada em qualquer um desses critérios tem-se a indicação de corticoterapia com Metilprednisolona EV.

Além de manter o uso da hidroxicloroquina, azitromicina, sulfato de zinco e enoxaparina, bem como antibioticoterapia oral ou EV, se sinais de sobreinfecção.

**Observação:** o corticoide é feito, mesmo se o paciente mantém febre ainda na fase 2. O que fazemos é acrescentar um antibiótico (vide opções de antibioticoterapia no protocolo, quando se tem sobreinfecção).

### Fase inflamatória 2A

Diminuição da replicação viral e intensificação da resposta inflamatória.

Ausculta pulmonar alterada/ Rx ou TC com alterações

Sem dispneia

Saturação de oxigênio > 96% (pacientes jovens)

Saturação de oxigênio > 93% (idosos)

Na maioria das vezes já sem febre, mas mantém os sintomas da Fase 1.

## Fase inflamatória 2B

Finalização da replicação viral com inflamação pulmonar e hipóxia, necessitando de maior suporte ventilatório e provável internação em UTI.

Ausculta pulmonar alterada/Rx ou TC com alterações

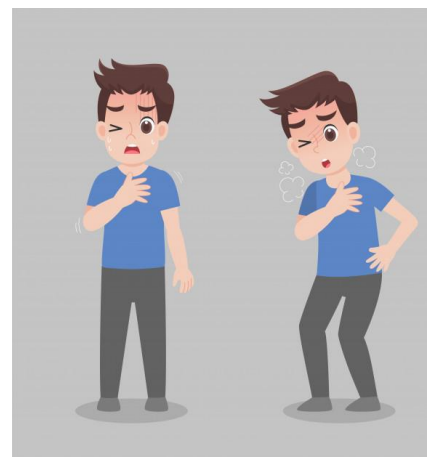
Limitação física para as atividades normais

Dispneia

Arritmia cardíaca, taquicardia ou crises hipertensivas súbitas

Hipóxia: Saturação de oxigênio < 96% (pacientes jovens)

Saturação de oxigênio < 93% (idosos).



**Tome nota**

### Se:

Paciente sem comorbidades; infiltrado com pneumonia unilobar intersticial leve (<25% de comprometimento pulmonar); sem alteração nas transaminases; LDH<300; PCR< 100; Dímero-D< 1500; linfócitos> 1200; saturação de oxigênio> 96% (jovens) e > 93% (idosos) o paciente pode receber a 1ª dose da corticoterapia no hospital e ir para casa, retornando no dia seguinte para repetir os exames e a avaliação clínica do médico, se tiver fácil acesso hospitalar.

### Se:

Paciente possui comorbidades; apresenta > 25% de comprometimento pulmonar (pneumonia em mais de 3 lobos pulmonares ou pneumonia bilateral no exame de imagem); alteração das transaminases; LDH> 300; PCR > 100; dímero-D > 1500; linfócitos< 1200 ou neutrofilia (fator de mau prognóstico); saturação de oxigênio < 96% (jovens) e < 93% (idosos) é conveniente preferir o tratamento hospitalar com corticoterapia, estando o paciente internado.



## CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO

1. SatO<sub>2</sub> < 96% em jovens e < 93% em idosos.
2. Sintomas com duração maior que 7-10 dias, apresentando piora do quadro com alterações laboratoriais e de imagem.
3. QT corrigido maior que 450 mm, dispneia ou taquipneia.
4. Se houver infiltrado alvéolo-intersticial ou intersticial bilateral importante ao Rx ou TC de tórax, iniciar corticoide precoce (metilprednisolona EV).
5. Intolerância oral, devido a vômito.
6. Antecedentes pessoais de isquemia (cerebral, coronária, pulmonar...) ou doença pró-trombótica (pela maior probabilidade de TEP).
7. Grávidas e puérperas.
8. Presença de comorbidades importantes (muitos descompensam insuficiência cardíaca, renal...).
9. Polimedicados: internar de acordo com perfil do paciente e tipo de medicação.
10. Problema social (impossibilidade de comprar o medicamento e este não esteja disponível pela rede pública ou não ter um quarto disponível para isolamento domiciliar e este indivíduo more com pessoas do grupo de risco).

## Corticoterapia com metilprednisolona

### **\*Tratamento preferencial**

➤ **Pacientes jovens, sem comorbidades:**

250 mg de metilprednisolona EV no 1º dia  
e 80 mg no 2º e 3º dias (podendo o tratamento se estender por 5 dias, caso não haja melhora do quadro)

**+**

200 mL de soro fisiológico 0,9% ou Ringer. Correr lento em 1 hora!

➤ **Pacientes idosos:**

80 mg de metilprednisolona EV por 3 dias (também podendo se estender por 5 dias)

**+**

200 mL de soro fisiológico 0,9% ou Ringer. Correr lento em 1 hora!

➤ **Pacientes jovens com comorbidades:**

125 mg de metilprednisolona EV no 1º dia  
e 80 mg no 2º e 3º dias (também podendo se estender por 5 dias)

**+**

200 mL de soro fisiológico 0,9% ou Ringer. Correr lento em 1 hora!

**Observação:** Se o paciente estiver com vômito e inanição alimentar, tendo que ficar com acesso venoso durante todo o dia, melhor usar soro glicosado 5% e calcular reposição de eletrólitos, a fim de evitar descontrole pressórico e hidrodinâmico em paciente suscetíveis.

**Importante:** antes ou durante a corticoterapia, deve ser feito **profilaxia para estrogiloidíase**, podendo ser usado ivermectina 6 mg (1 cp a cada 30 Kg de peso, dose única; ou albendazol 400 mg/dia por 3 dias).

### **Como um potássio baixo potencializa efeitos colaterais agudos e tardios, faz-se sua avaliação (soro, ECG):**

**a)** Se potássio muito baixo faz-se reposição rápida do mesmo e a seguir a corticoterapia;

**b)** se potássio nos limites inferiores ou pouco abaixo do normal, prescreve-se potássio concomitante à infusão do corticoide.

**c)** Em ambos os casos, quando liberar o paciente avalie a necessidade de fazer mais potássio em infusão, reforça a alimentação rica em potássio e prescreva potássio VO.



## CHECKLIST

1. Por ser uma situação com potencial e rápido risco de morte, para uso do corticoide deve-se colher história clínica, cardiológica, endócrina e exames mínimos e inicia-se o tratamento avaliando o uso concomitante ou não de potássio.
2. Em diabéticos, fazer a glicemia capilar antes e depois. Avaliar necessidade de otimização de hipoglicemiante oral ou insulinoterapia.
3. Durante a infusão/aplicação monitorar sinais vitais, oximetria etc.
4. Ao término da infusão faz-se mínima avaliação clínica (aferição de PA) e glicemia, se necessário.
5. Libera-se o paciente reforçando a importância da 2ª e da 3ª dose do corticoide e da alimentação rica em potássio.



## EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA

São raríssimos. Os mais comuns e que não necessitam qualquer intervenção, exceto tranquilizar o paciente:

Sensação de calor corporal, flushing, gosto ruim /gosto metálico e soluços. Todos têm relação clara com a administração venosa rápida.

Efeitos colaterais graves são raros e tem relação com rápida velocidade de infusão; história de cardiopatia e /ou nefropatia importantes, e uso concomitante de furosemda.

Entre tais efeitos destaca-se hipertensão, hipotensão, arritmias atriais e ventriculares, psicose, depressão, isquemia miocárdica, hiperglicemia, hipopotassemia, etc.

## ALTERNATIVA À CORTICOTERAPIA ENDOVENOSA (COM MENOR EXPERIÊNCIA CLÍNICA E ADAPTAÇÃO EM SITUAÇÃO DE ESCASSOS RECURSOS OU SOLICITAÇÃO DO PACIENTE):

- **Metilprednisolona** (80, 125 ou 250 mg) **EV** no 1º dia em urgências e se paciente estável, sem hipóxia, continuar com **prednisona** ou **prednisolona oral** 60-80mg a cada 24h por mais 2-4 dias.
- **Prednisona** ou **Prednisolona oral** 60-80mg no 1º dia e 40-60mg a cada 24hs por mais 2-4 dias.
- **Dexametasona** 6 mg/dia **VO** ou **EV** por 10 dias.

### **Fase 3-Tempestade de citocinas- Hiperinflamação**

(a partir do 10º dia, obrigatoriamente hospitalar/intubação)

Intensificação da resposta inflamatória e cascata da coagulação



- Síndrome Respiratória Aguda Grave
- Insuficiência Cardíaca e Renal
- Linfocitose hemofagocítica secundária (LHS)
- Hepatomegalia e esplenomegalia
- Aumento de linfonodos
- Rash cutâneo (fazer diagnóstico diferencial com arbovirose )
- Sepses
- Sangramento anormal
- Febre acima de 38,5°C
- Complicações cardíacas (miocardite, Infarto agudo do miocárdio)
- Choque
- Microtrombose sistêmica
- Alterações hematológicas tipo Tromboembolismo Pulmonar e Síndrome de Coagulação Intravascular Disseminada

O tratamento dessa fase está fora do objetivo desse protocolo. Deverá seguir as diretrizes do hospital, no qual o paciente for internado.

	<b>Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Infecção sem comprometimento pulmonar (Fase 1)</b>	Clínica compatível <sup>1</sup> < 7 dias Exploração física e/ou Exame de imagem Normal.	- Hidroxicloroquina 400mg/24hs 6d (carga 400/12h primeiras 24hs) ou Alternativa: Cloroquina 450/24hs 6 dias (carga 450/12h primeiras 24hs) + Azitromicina 500mg cada 24h/ 5 dias + Sulfato de zinco 220 mg/dia 5d  + Enoxaparina profilática por 7 ou 15 dias. Antibiótico somente se suspeita de sobreinfecção (ver em “antibioterapia, em caso de sobreinfecção”).  Isolamento domiciliar de 14 dias.
<b>Infecção pulmonar leve (Fase IIA)</b>	Pneumonia unilobar intersticial leve (ou <25%), sem dispneia, satO <sub>2</sub> >96% adultos jovens ou >93% idosos e FR<20, LDH<300, linfócitos>1200/uL, transaminases normais.	<b>Esquema anterior</b> + Dependendo do comprometimento pulmonar e analítico avaliar iniciar um dos seguintes esquemas: - *Metilprednisolona (80, 125 ou 250 mg) EV no 1º dia e 80 mg EV por mais 3-5 dias (*tratamento preferencial).  Alternativas (com menor experiência clínica e adaptação em situação de escassos recursos ou solicitação do paciente): - Metilprednisolona 80 mg EV em urgências e se paciente estável, sem hipóxia continuar com prednisona ou prednisolona oral 60-80 mg a cada 24h por mais 2-4 dias <i>ou</i> - Prednisona ou Prednisolona oral 60-80mg no 1º dia e 40-60mg a cada 24hs por mais 2-4 dias <i>ou</i> - Dexametasona 6 mg/dia VO <u>ou</u> EV por 10 dias. Se possível, observação em urgências nas primeiras 12-24hs para descartar progressão à fase 2B.  Enoxaparina SC.
<b>Infecção pulmonar grave (Fase IIB ou IIA com &gt;50%)</b>	SatO <sub>2</sub> <93% em idosos ou <96% em jovens, ou padrão radiológico de alto risco (>50% do pulmão afetado), dispneia.	<b>Esquema anterior</b> + Ceftriaxona 2g/24h, podendo associar clindamicina;  ou Piperacilina-Tazobactam ou Meropenem e Vanco (“antibioticoterapia no cuidado hospitalar”).  Dependendo da gravidade e tipo de lesão pulmonar, avaliar iniciar um dos seguintes esquemas: - *Metilprednisolona (80, 125 ou 250 mg) EV no 1º dia e 80 mg EV por 3-5 dias (*tratamento preferencial) <i>ou</i> - Dexametasona 6 mg/dia EV por 10 dias.  Enoxaparina SC.

Legenda: 1.(Clínica compatível: tosse, Tax>38°C, mialgia, dor pleurítica, odinofagia, cefaleia, erupção cutânea, diarreia, astenia, ageusia, anosmia). Realizar prova de imagem no D3 para decidir se suspende corticoide ou prolonga até D5. Em casos selecionados (patologia pulmonar crônica, idosos ou pacientes com Platô nos sintomas>5dias), ampliar até 10 dias, em pauta descendente).

## **6. PROPOSTA DE ESQUEMA PROFILÁTICO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE ASSINTOMÁTICOS, ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DE CASOS SUSPEITOS, OU CONFIRMADOS, DA COVID-19**

O esquema é feito com **Hidroxicloroquina** 400mg via oral de 12/12 horas no primeiro dia, seguido de 400mg/dia por 5 dias e depois 400mg uma vez por semana durante 7 semanas. Além de **Sulfato de zinco** 66 mg/dia por 8 semanas e **Vitamina D** 50000 UI/semana também por 8 semanas.

Os prescritores devem estar atentos para as contraindicações ao uso da hidroxicloroquina (alergia, intervalo QT longo) e a avaliação eletrocardiográfica deve ser realizada em pacientes com comorbidades.

Um consentimento informado também se impõe aos profissionais que aderirem ao protocolo por se tratar de um tratamento off label.

## **7. ORIENTAÇÕES PÓS-PRESCRIÇÃO:**



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

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

## **8. ORIENTAÇÃO ISOLAMENTO DOMICILIAR:**

### **1 - PACIENTES E ACOMPANHANTES DE SUSPEITOS**

A disseminação da doença ocorre entre indivíduos, contato com objetos contaminados e exposição a gotículas respiratórias eliminadas pelo doente durante tosse, espirros ou coriza.

As gotículas podem ficar suspensas no ar até por horas, em ambientes não ventilados e se depositam em objetos e móveis que podem também ficar contaminados.

É recomendado evitar contato próximo entre as pessoas, manter distância de 2 metros e ambientes ventilados (janelas abertas).

## **2 - PACIENTES (CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS):**

- Lavar as mãos com água e sabão ou higienização com álcool gel se não for possível lavar, antes e depois de se alimentar, ir ao banheiro, tocar no rosto ou em contato com secreções.
- Usar máscara de tecido duplo ou lenço no rosto quando necessário circular pela casa (trocar sempre que estiver úmida ou a cada 2 horas).
- Tomar banho completo (corpo e cabelo) diariamente.
- Ficar em quarto com janelas abertas e ventilado, mas manter a porta fechada.
- Sair de casa apenas em situações de emergência.
- Caso seja possível, reservar um banheiro somente para a pessoa em isolamento. Se não for possível, deixar no banheiro uma solução de água sanitária, e higienizar após o uso.
- Direcionar fluxo do ar do ventilador para as janelas (que devem ficar abertas).
- Não receber visitas.
- Evitar contato com animais de estimação que podem disseminar o vírus entre as pessoas da moradia. Não existe evidência de transmissão por animais domésticos.
- Evitar a circulação do paciente em ambientes compartilhados (exemplo: cozinha, banheiro) e manter as janelas abertas de todos os cômodos.
- Cobrir a boca e o nariz durante a tosse e espirros com lenços de papel (descartar em lixo comum) ou cotovelo flexionado e em seguida higienizar as mãos (caso não esteja de máscara). Não usar luvas de rotina.
- Não compartilhar objetos de uso pessoal como escovas de dentes, talheres, copos, pratos, toalhas de mão e banho. Se possível secar as mãos com toalha de papel, mas caso não seja possível trocar a toalha sempre que estiver úmida
- Não compartilhar celulares, controles remotos e equipamentos eletrônicos em geral. Se possível limpar com álcool a 70% caso tenha que compartilhar esses objetos.
- Se possível faça as refeições em seu quarto, mas caso não possa fazer, pelo menos não fique próximo a mais ninguém enquanto se alimenta. Se precisar de ajuda para se alimentar, a pessoa que está lhe ajudando deve usar máscara.

## **9. CRITÉRIOS DE ALTA DO PACIENTE**

### **AMBULATORIAL**

Resolução dos sintomas, independente da normalização completa dos exames laboratoriais e radiológicos.

A resolução das lesões em vidro fosco pulmonares pode demorar. Essas lesões podem desaparecer parcialmente ou podem permanecer como cicatrizes/ fibrose pulmonar.

Se pneumonia grave: 3 dias afebril.

SatO2 basal >93% em idosos e >96% em jovens.



#### **9.1. RECOMENDAÇÃO:**

- Isolamento domiciliar por 14 dias, após o início da doença.
- Este isolamento obrigatório de 14 dias é o período mínimo que deve ser cumprido, além disso, é necessário que o paciente se mantenha por 72 horas sem sintomas clínicos para poder ser liberado. Essa liberação deve respeitar esse período mínimo, bem como o parâmetro clínico, e não ser conduzido exclusivamente por exames de detecção da Covid-19, devido suas limitações já conhecidas. (VER ANEXO 2- TABELA 1).
- A imunidade é adquirida pelo paciente que se recupera da Covid-19, mas as medidas preventivas devem ser mantidas, já que se trata de uma doença nova e ainda nos faltam informações concretas para afirmar, ao certo, como ela reage e por quanto tempo ela dura, além de, a partir de quando, deixamos de transmitir o vírus.

#### **9.2. ENOXAPARINA NA ALTA DO TRATAMENTO DOMICILIAR:**

Indicação não obrigatória que deve ser avaliada pelo médico assistente, usada em alguns protocolos em função dos valores de D-dímero maiores que 1.500 ng/dL.

#### **9.3. ENOXAPARINA EM CASO DE ALTA DEPOIS DE INTERNAÇÃO:**

**Se Dímero-D >2000:** enoxaparina por 1 semana e se alto risco para trombose por 2 semanas.

**Se TEP associado à COVID19 em contexto de inflamação:** alta com enoxaparina dose anticoagulante e avaliar possibilidade de AngioTC depois de 1 mês para decidir duração de tratamento.



#### **9.4. PONDERAÇÕES PARA EVITAR CRIAR TABELAS ILUSÓRIAS QUE MAIS CONFUNDEM DO QUE AJUDAM A POPULAÇÃO, QUANTO A ANTICORPOS, DIANTE DA PANDEMIA**

A dosagem de anticorpos IgM e IgG para uma doença recém chegada a uma população, cujas ações de bloqueio da disseminação do vírus se faz necessária e com extrema urgência, não é eficiente devido às seguintes condições:

- A produção das imunoglobulinas é tardia em relação ao dia da contaminação, levando cerca de 13 dias, em média, para atingir níveis considerados detectáveis, sendo esta resposta muito individual.
- Normalmente se considera a IgM como a primeira entidade a ser formada após a penetração de um agente patogênico, porém, o que se tem percebido é que boa parte dos pacientes está produzindo este anticorpo tardiamente. É ilusório, portanto, pensar que IgM para SARS-CoV-2 é precoce o suficiente para barrear o vírus em nossa população. Aliás, a maioria dos casos não está apresentando positividade para IgM SARS-CoV-2, e muitas vezes, quando a mesma positiva, sua presença se arrasta por muitos meses, confundindo o profissional médico. Muitos pacientes mantêm suas IgMs positivas para outras doenças também. Chama-se IgM RESIDUAL, e esta não significa doença ativa.
- É perigoso pensar que IgG SARS-CoV-2 demonstra que o paciente em questão já está imunizado e livre para convívio, já que o mesmo pode ser produzido quase que no mesmo momento que a IgM.
- A maioria das pessoas com sorologia positiva já não tem mais o vírus. Lembrar que 80% dos contaminados serão assintomáticos, porém poderão disseminar o vírus para outras pessoas, mesmo a carga viral sendo menor.
- Para detecção, isolamento e tratamento precoce de pacientes com SARS-CoV-2, que podem estar com COVID-19 ativa ou disseminando o vírus e posteriormente desenvolver a própria COVID-19, o exame correto é o RT-PCR para SARS-CoV-2. Podemos utilizar anticorpos IgM e IgG como um bom teste para fins de estudos epidemiológicos e históricos de uma população, não servindo como ação preventiva/bloqueadora da infecção por SARS-CoV-2.

Em estudos recentes, foi observado que quanto maior a carga viral a que o paciente é exposto e maior a sintomatologia, a resposta imunológica adaptativa (imunidade celular e humoral) tende a ser proporcional. Para explicar isso, é preciso lembrar de alguns aspectos do início da resposta imune adaptativa: a apresentação de antígenos.

A resposta inata é inespecífica e já nascemos com ela. Vai reagir a qualquer patógeno que tente invadir o organismo. Não gera memória, e reage rapidamente, com ativação de algumas células que tentam combater o invasor. Em seguida, vem a resposta adaptativa que é dividida em dois "braços": o braço humoral (de anticorpos) e o braço celular (de células T, ou linfócitos T). Esses braços são conectados e geram memória. Se o vírus tentar reinfectar, esses braços vão montar uma resposta imunológica rápida contra ele.

Os anticorpos são produzidos pelas células B, ou linfócitos B. O primeiro anticorpo a aparecer seria o IgM, que indicaria uma infecção recente. Depois iria sendo substituído pelo IgG, que indicaria fazer mais tempo que a pessoa teve a doença. O IgG pode durar bastante tempo no sangue e, por isso, é muito usado como um bom marcador de imunidade se for do tipo neutralizante (que realmente impede que o vírus entre na célula) e um bom marcador epidemiológico para medir a prevalência da doença na população. Rastrear a população com testes de sorologia para ver quem já foi exposto ao vírus, parecia ser uma boa ideia até saírem esses dois trabalhos da Nature Medicine que colocaram em dúvida se a IgG é um bom marcador. O primeiro trabalho avaliou 37 pacientes assintomáticos para sorologia de IgG, comparando com 37 sintomáticos: mostrou que os níveis de IgG caíram abaixo do detectável após 60 dias para 40% dos assintomáticos e 12,9% dos sintomáticos. Isso não quer dizer que não desenvolvemos imunidade, nem que estamos suscetíveis a uma reinfeção. A resposta de anticorpos não é nossa única defesa, e particularmente contra vírus, não é a mais importante. O fato do nível de IgG diminuir rapidamente, não quer dizer que não temos resposta celular - de células T, ou que não tenhamos desenvolvido células de memória, capazes de montar uma resposta rapidamente caso o vírus infecte novamente.

Sobre reinfeção, não estamos presenciando casos, então por enquanto, parece que quem teve a doença e se recuperou está protegido. Mas não podemos relaxar as medidas de prevenção, até porque mesmo que estejamos protegidos de ficar doentes, ainda não sabemos se ficamos realmente livres de transmitir o vírus.

Não temos ainda nenhuma resposta que explique os motivos pelos quais algumas pessoas parecem combater o vírus, mesmo sem anticorpos, mas temos várias hipóteses. Pode ser uma questão de exposição a uma carga viral baixa; pode ser que bons anticorpos neutralizantes sejam produzidos, mesmo em baixa quantidade, e sejam suficientes. Pode até ser que respostas cruzadas de células T com outros coronavírus confirmem certa proteção de memória para alguns pacientes, respondendo de forma rápida, ao entrarem em contato com o Novo Coronavírus.

Então, resumindo: parece que IgG não é um bom marcador, porque muitos pacientes se recuperam de Covid-19 sem produzir quantidade significativa de anticorpos, ou eles decaem rapidamente após a recuperação. Isso não quer dizer que as pessoas não estão imunes porque existem células de memória, e também resposta celular que não depende de anticorpos. Mas isso quer dizer que medir prevalência da doença na população só com IgG não é uma boa ideia. Podemos, com isso, subestimar a prevalência. Também existem implicações para recrutar pacientes para doação de soro de convalescente. Se há um pico de produção de IgG, é bom aproveitá-lo.

Para saber se ficamos imunes e quanto tempo essa imunidade dura, vamos ter que medir também resposta celular, e acompanhar com o tempo. Não temos como dizer quanto tempo dura a imunidade antes de ter pessoas recuperadas por um longo período e isso nós ainda não temos, estamos aprendendo.

Em relação a vacinas, elas podem - e devem - ser desenhadas para dar uma resposta imune melhor do que a natural, provocando tanto anticorpos neutralizantes, quanto resposta celular.

**CONTATOS IMPORTANTES:**

**APOIO PSICOLÓGICO: 37 99870-7384/33332692**

**APOIO MÉDICO: 37 99869-3538**

**HOSPITAL: 37 3333-1589**

**SAMU: 192**

**OUVIDORIA: 37 99917-5279**

**POLÍCIA MILITAR: 190**

# CARTÃO DO PACIENTE COM SÍNDROME GRIPAL



NOME: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

DATA NASC.: \_\_/\_\_/\_\_ TELEFONES: \_\_\_\_\_

1- DATA DA NOTIFICAÇÃO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

2- SINTOMAS: D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- FEBRE
- DISPNEIA
- DOR DE GARGANTA
- TOSSE
- ANOSMIA/ALT. PALADAR
- DIARREIA
- OUTROS: \_\_\_\_\_

3- ISOLAMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ A \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

CONTATOS EM ISOLAMENTO: \_\_\_\_\_

4- MEDICAMENTOS EM USO:

- HIDROXICLOROQUINA D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- TAMIFLU D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- AZITROMICINA D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- METILPREDNISOLONA D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- HEPARINA D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- SULFATO DE ZINCO D 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- OUTROS: \_\_\_\_\_

EFEITOS ADVERSOS: \_\_\_\_\_

5- INTERNAÇÃO: Admissão: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Alta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ CTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- SIM
- NÃO

6- INTERCORRÊNCIAS:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7- COMORBIDADES:

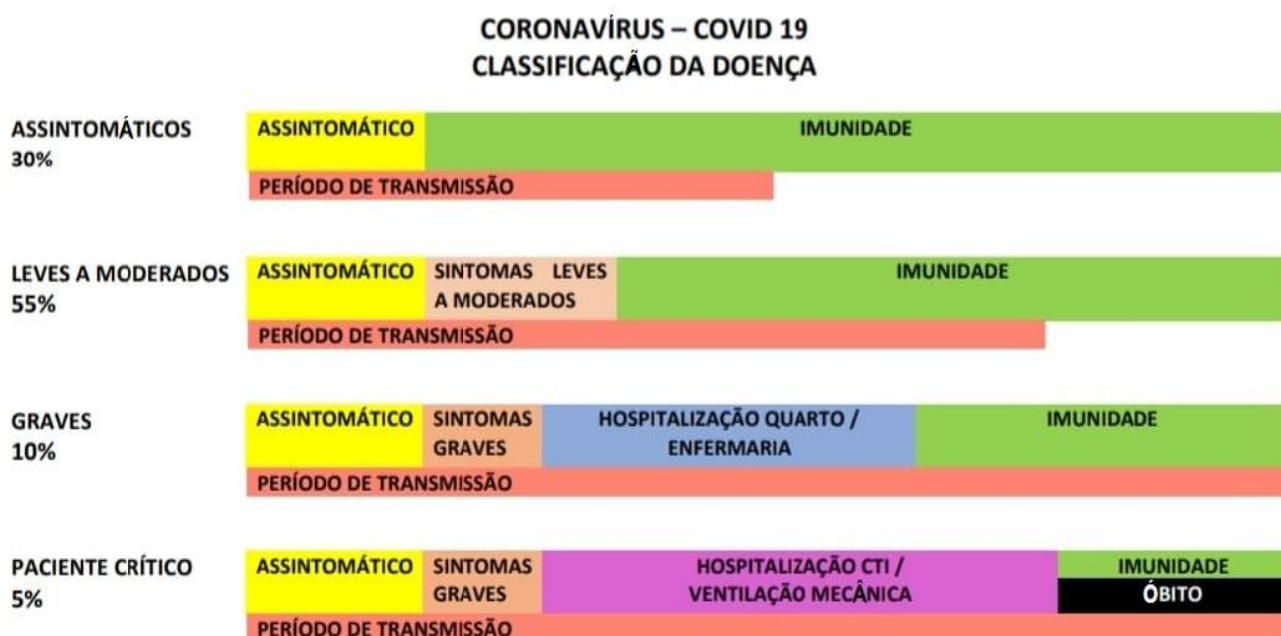
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8- MEDICAMENTOS DE ROTINA:

9- EXAMES:

	DATA	RESULT	DATA	RESULT
TESTE RÁPIDO				
HEMOGRAMA				
PCR				
D-DÍMERO				
COAGULOGRAMA				
RX TÓRAX				
TC TÓRAX				

## ANEXO 2 – TABELA 1 – RELAÇÃO ENTRE O QUADRO CLÍNICO DO PACIENTE COM COVID-19 E O PERÍODO DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA



Quanto mais grave for o quadro clínico do paciente, maior será o período de transmissão da doença. Por isso a importância em observar sua sintomatologia clínica, a fim de manter maiores cuidados terapêuticos durante o período de isolamento, bem como atenção aumentada, quanto à sua recuperação, antes de ser liberado.

**TABELA 2 – MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS NA COVID-19, DE ACORDO COM O QUADRO CLÍNICO**

Estágio Clínico	Manifestação Cutânea	Alteração Histopatológica
Assintomático	Erupção Vesiculosa	Vasculite Linfocítica
COVID Leve	Erupção Maculopapulosa Pseudo-erniose	Vasculite Linfocítica
COVID Moderada	Urticária Aguda Petéquias Localizadas	Vasculite Linfocítica Microtrombos
Grave/Crítico	Acroisquemia Livedo Reticular Petéquias, equimoses	Microtrombos



## ANEXO 3 – MODELO DE TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

# Termo de Ciência e Consentimento

## Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19

### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

### **COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2**

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

### **Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina**

### OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E

### ALTERNATIVAS

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

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

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

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

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e

comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

### AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo;

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

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

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

_____, ____ de _____ de 20____ : ____ (hh:min)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
<b>Nome:</b> _____
<b>Assinatura:</b> _____

### DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

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

_____, ____ de _____ de 20____ : (hh:min)
<b>Nome do Médico:</b> _____ <b>CRM:</b> _____
<b>Assinatura:</b> _____

## ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA USO DOMICILIAR DE IVERMECTINA

**NOME:** \_\_\_\_\_

**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

O presente TCLE cumpre o dever ético de informar ao paciente acima e/ou a seu responsável (nome / grau de parentesco) \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ acerca dos principais aspectos relacionados ao tratamento da COVID-19 com Ivermectina.

### **Informações ao paciente acerca da COVID-19:**

Você tem **confirmação ou suspeita do diagnóstico da COVID-19**. Até a presente data, não há nenhuma medicação que tenha resultado de eficácia e segurança que justifique recomendação para tratamento específico.

A Ivermectina, é um medicamento anti-helmíntico utilizado para tratamento de algumas parasitoses como: estrogiloidíase, oncocercose, filariose, ascaridíase, escabiose e pediculose. Possui eficácia in vitro contra a doença COVID-19 pela capacidade da droga em reduzir a replicação de RNA viral do SARS-CoV-2, ao se ligar às proteínas de transporte celular e impedir a entrada do vírus no núcleo da célula. Entretanto, existem poucas evidências em relação à sua atividade in vivo.

Estamos propondo a você, ou a seu responsável, a utilização da ivermectina, a critério da equipe médica, na dose diária de 200 mcg/kg para ajudar no tratamento da COVID-19.

### **Riscos:**

As reações adversas mais comuns são raras e transitórias como: diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos; ou relacionadas ao Sistema Nervoso Central como: tontura, sonolência, vertigem e tremor.

Outros efeitos adversos mais raros são: cefaleia, dor muscular, dispneia, febre, reações cutâneas, edema de face e membros, hipotensão ortostática, taquicardia, exacerbação da asma brônquica, convulsões, ataxia e parestesia.

Alterações laboratoriais também são raras (menos de 1%), mas podem ocorrer: eosinofilia transitória, elevação das transaminases, aumento da hemoglobina, leucopenia e anemia.

### **Contra-indicações:**

Alérgicos: pacientes com história de alergia ao uso prévio.

Doença no Sistema Nervoso Central: como meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABAérgicos do cérebro.

Crianças: Não realizar o tratamento em menores de 5 anos ou com menos de 15 kg.

Gravidez: Categoria de risco C, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação: Evitar o uso durante a amamentação.

Autorização para uso de Ivermectina na COVID-19:

Declaro que fui esclarecido de que o tratamento proposto é experimental para a minha doença por ausência de estudos científicos de alta qualidade. Fui orientado sobre os possíveis riscos. Entendo que não existe garantia absoluta sobre os resultados.

Autorizo o(a) Dr.(a) \_\_\_\_\_ a realizar o tratamento proposto.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
CPF

\_\_\_\_\_  
RG

## Referências bibliográficas:

1. ALVES, Lara. Coronavírus: Minas Gerais tem mais de 10,4 mil casos de Covid-19. O Tempo, Belo Horizonte, 31 de maio de 2020. Disponível em <https://www.otempo.com.br/cidades/coronavirus-minas-gerais-tem-mais-de-10-4-mil-casos-de-covid-19-1.2344043>. Acesso em 30 de maio de 2020.
2. BARJUD, Marina Bucar. *et al.* Protocolo para tratamento da Covid-19 no pronto atendimento, Teresina- Piauí, 4 atualização, 30 de abril de 2020.
3. NETO, Antônio Jordão de Oliveira. *et al.* Protocolo de tratamento pré-hospitalar: Covid-19, Recife-Pernambuco, maio de 2020.
4. JÚNIOR, Luiz Ayrton Santos. *et al.* Treinamento para médicos: Covid-19, CoronaPiauí Médicos, 27 de maio de 2020.
5. BARJUD, Marina Bucar. Recomendações para tratamento de pacientes Covid-19: Baseado nos protocolos estabelecidos pelos seguintes Hospitais: Grupo HM Hospitais, H. La Paz, H. Ramón y Cajal, Fundación Jiménez Díez, H. 12 de Octubre (Espanha); e no protocolo de tratamento precoce Covid-Piauí, 5ª atualização, 04 de junho de 2020.
6. Protocolo Unimed de enfrentamento ao Covid-19: Hospital Unimed Imperatriz.
7. ALVES, José Marcelo Ramalho. Divisão Médica: Protocolo para manejo clínico, diagnóstico, avaliação e tratamento da Covid-19, EBSEH e UNIRIO, 12 de maio de 2020.
8. MORAES, Maria Elisabete Amaral de; MORAES, Manoel Odorico de; SOUSA, Anastácio de Queiroz. Proposta de esquema profilático para profissionais de saúde assintomáticos envolvidos no tratamento de casos suspeitos, ou confirmados, da Covid-19: Núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
9. PRADO, Antônio Cássio Habice; SANTOS, Ana Paula Melo dos; PEREIRA, Camila Alves. Proposta de profilaxia para funcionários da saúde no enfrentamento ao Covid-19.
10. Protocolo para uso domiciliar da ivermectina durante tratamento da Covid-19: Serviço de controle de infecção hospitalar da Clínica de Doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Naval Marcílio Dias da Marinha do Brasil; Rio de Janeiro-RJ.

11. HORBY, Peter; LANDRAY, Martin. RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY): Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19, Oxford University News Release – United Kingdom, 16 June 2020.
12. LAUER, SA. et al. Ann Intern Med. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application, 10 March 2020.
13. NEIL, M Ferguson et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team, 16 March 2020.
14. YANG, Liu et al. Viral Dynamics in mild and severe cases COVID-19. The Lancet, 19 March 2020.
15. GUPTA, Surinder; GUPTA Nikita; GUPTA, Nakul. Classification and pathophysiology of cutaneous manifestations of COVID-19. International Journal of Research in Dermatology, July 2020; 6 (4): 1-5.
16. LEMOS, Lucio. Informação Técnica: Determinação de Anticorpos IgA, IgM e IgG para SARS COV 2 para monitorar COVID-19. O equívoco que pode ser gerado por se utilizar uma arma razoável no momento errado!
17. LONG, Quan-Xin; TANG, Xiao-Jun; SHI; Qiu-Lin et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine, 18 June 2020.
18. LONG, Quan-Xin Long; LIU, Bai-Zhong; DENG, Hai-Jun et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Medicine, 29 April 2020.
19. Nota Técnica COVID-19. Orientações aos Hospitais Universitários Federais da Rede EBSEH a Respeito do Manejo Propedêutico da Infecção pelo SARS-COV-2, Brasília 2020.
20. PASTERNAK, Natalia. Sistema imune vai além dos anticorpos. Questão de Ciência, 6 maio 2020.