

O PARANÁ VENCENDO A COVID-19

Versão 1.2
Data: 07/08/2020

PROPOSTA DE PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE AMBULATORIAL CONTRA COVID-19 PARA O ESTADO DO PARANÁ E MUNICÍPIOS

Propositores:

1. Dra. Adriane Brasileiro Mazocoli Silva – CRM-PR 23.038
2. Dra. Albanira Figueiredo Pançan – CRM-PR - 11.725
3. Dra. Ana Amélia David Galdes Connor – CRM-PR 39.298
4. Dra. Ana Lúcia Castro Gomes de Souza – CRM-PR 34.642
5. Dra. Ana Lúcia Rossini – CRM-PR 17.169
6. Dra. Ana Maria C. Teodoro - CRM-PR 6.495
7. Dra. Ana Maria Freitas Duarte - CRM-PR 16.355
8. Dra. Ana Paula Intra Matsumoto – CRM-PR 27.909
9. Dra. Ana Paula Poças - CRM-PR 40.147
10. Dra. Ana Paula Torga - CRM-PR 25.273
11. Dra. Andrea Sayuri Yamaguchi – CRM-PR 32.627
12. Dra. Andréa Silva Ricci – CRM-PR 15.179
13. Dra. Carla Patrícia Garcia Paschoal - CRM-PR 22.412
14. Dra. Cibele Montosa – CRM-PR 12.067
15. Dra. Clara Maria de Araújo C. Geirinhas – CRM-PR 7.763
16. Dra. Cleuza Pascotini - CRM-PR 14.401
17. Dra. Cristina Lopes Ribeiro – CRM-PR 18.846
18. Dra. Cristina Mara da Silva – CRM-PR 13.821
19. Dra. Daniela Geraldini – CRM-PR 20.678
20. Dra. Débora Regina Machado Kakitani – CRM-PR 22.153
21. Dra. Denise Rossi – CRM-PR 13.027
22. Dra. Dérlis Benegas - CRM-PR 18.254
23. Dra. Dianefer Almeida - CRM-PR 36.276
24. Dra. Eliana de Fátima Pires – CRM-PR 13.614
25. Dra. Elizabete Tieko Tsuge Cinagawa – CRM-PR 6.466
26. Dra. Elizabeth Rodrigues Casimiro – CRM-PR 10.312
27. Dra. Giovana Mochi Davanço – CRM-PR 26.442
28. Dra. Heloisa Russ - CRM-PR 18.526
29. Dra. Jackeline Marinho – CRM-PR 28.038

30. Dra. Jeanine Philippsen – CRM-PR 12.133
31. Dra. Joana Vertuan Lavrador - CRM 8.720
32. Dra. Kessae Hara Miguita – CRM-PR 5.370
33. Dra. Laura de Hollanda Calderari – CRM-PR 13.546
34. Dra. Lea Amaral Camargo da Silva – CRM-PR 10.937
35. Dra. Lilian Carolaine Vaccari - CRM-PR 13.297
36. Dra. Lilly Criastina Flores Schnepper - CRM-PR 44.368
37. Dra. Mailin Bragatto – CRM-PR 11.734
38. Dra. Maísa Nogueira Cruzes - CRM-PR 20.166
39. Dra. Marcia Antônia Gobbi do Amaral – CRM-PR 6.283
40. Dra. Márcia de Lima Brito – CRM-PR 11.328
41. Dra. Maria Aparecida Sans F. Azevedo – CRM-PR 6.309
42. Dra. Maria Cecília Closs Ono - CRM-PR 20.851
43. Dra. Maria da Conceição Maranhão Veloso - CRM-PR 3.964
44. Dra. Maria Jurema Stellati Garcia - CRM -PR 18.969
45. Dra. Maria Stela Lessa Paganelli – CRM-PR 12.301
46. Dra. Mariane Barrueco Teni Pelisari - CRM 31.494
47. Dra. Marilise Calescura – CRM-PR 9.208
48. Dra. Marisa Vieira Frederico De Mio – CRM-PR 15.318
49. Dra. Nayara Genésia de Oliveira Belleza – CRM-PR 12.588
50. Dra. Patricia Sikora – CRM-PR 25.392
51. Dra. Raquel Kubiack Gorla – CRM-PR 43.258
52. Dra. Regina Celia Gatto – CRM-PR 38.767
53. Dra. Regina Celia Villela - CRM-PR 13.433
54. Dra. Rosely Riki Matsubara – CRM-PR 11.933
55. Dra. Sâmia Ali Wahab – CRM-PR 13.741
56. Dra. Simone Cortelletti – CRM-PR 17.412
57. Dra. Solange Cristina Costa Cotlinsky – CRM-PR 9.922
58. Dra. Sueli Aparecida Kubiack Gorla – CRM-PR 10.498
59. Dra. Tereza Emiko Ronden Furuta – CRM-PR 8.805
60. Dra. Vânia Brum Moraes Cem – CRM-PR 9.430
61. Dra. Vania Maria Ferlim - CRM-PR 10.210
62. Dra. Valquiria Brum - CRM-PR 5.292
63. Dra. Vera Maria Cassia Yazbek - CRM-PR 11.212
64. Dr. Adir Domingos - CRM-PR 6.144
65. Dr. Alexandre Barros Pereira Barbosa – CRM-PR 19.404
66. Dr. Álvaro Luiz de Oliveira – CRM-PR 3.990
67. Dr. André Luis Tirolli – CRM-PR 14.723
68. Dr. Aparecido Pavan – CRM-PR 5.515
69. Dr. Ary Parreira – CRM-PR 5.893
70. Dr. Áureo Shizuto Cinagawa – CRM-PR 8.090
71. Dr. César Diego Faria Sanches - CRM-PR 20.017
72. Dr. Cidio Botelho – CRM-PR 9.187
73. Dr. Cristian Manuel Zarate González – CRM-PR 24.063
74. Dr. Dalton Chuman - CRM-PR 18.183
75. Dr. David José Philippsen – CRM-PR 12.198
76. Dr. Derlis Benegas – CRM-PR 18.254
77. Dr. Diogo Lacerda - CRM-PR 20.973
78. Dr. Dorival Ricci Junior – CRM-PR 18.090
79. Dr. Edgar Sirena - CRM-PR 24.318
80. Dr. Edson Bruck Warpechowski - CRM-PR 15.024
81. Dr. Francisco Carlos de Oliveira - CRM-PR 14.923
82. Dr. Francisco Grupenmacher - CRM-PR 9.386
83. Dr. George Silva Muniz – CRM-PR 19.988

84. Dr. Gilberto Gutheil Lopes de Almeida – CRM-PR 15.749
85. Dr. Glaucio Luciano Bressanim – CRM-PR 20.725
86. Dr. Glicério Pereira de Souza - CRM-PR 3.792
87. Dr. Guilherme A. Stratmann - CRM-PR 18.254
88. Dr. Guilherme Sirena - CRM-PR - 22.263
89. Dr. Guilherme J. F. Pinto – CRM-PR 21.361
90. Dr. Jefferson C. B. Gualda - CRM 21.291
91. Dr. José Antônio Gorla Junior - CRM 6.953
92. Dr. José Luiz Pançan - CRM: 11.670
93. Dr. Leonardo Michaelis Schmidt - CRM-PR 22.661
94. Dr. Luiz Cesar da Veiga Pessoa – CRM-PR 12.367
95. Dr. Luiz Gustavo B. Maciel - CRM-PR 14.445
96. Dr. Marcelo Piluski – CRM-PR 13.732
97. Dr. Marcelo Sperandio – CRM-PR 3.940
98. Dr. Marcos José Tarasiewich – CRM-PR 12.673
99. Dr. Márcio Alves Barbosa - CRM-PR 15.351
100. Dr. Maurício Buschle – CRM-PR 9.487
101. Dr. Mauro Filgueira Mendes – CRM-PR 3.940
102. Dr. Mauro Pascotini CRM-PR - 14.308
103. Dr. Omar César Moraes – CRM-PR 17.675
104. Dr. Paulo Fernando Teixeira - CRM-PR 5.029
105. Dr. Phelipe Henrique Rigo - CRM-PR 33.845
106. Dr. René Scarlet Santos Neto - CRM-PR 24.392
107. Dr. Reynaldo Miguita - CRM-PR 18.035
108. Dr. Ricardson Ricarte - CRM-PR 39.991
109. Dr. Rodrigo Berger - CRM-PR 14.868
110. Dr. Rodrigo Cechelero Bagatelli – CRM-PR 19.593
111. Dr. Rogério Sakuma - CRM-PR 21.043
112. Dr. Rubens Sirena - CRM-PR 23.674
113. Dr. Wilson Torres e Souza – CRM-PR 17.567

Organizadores:

114. Dra. Alcione de Mello e Silva – CRM-PR 14.386
115. Dra. Leticia Domingos – CRM-PR 24.180
116. Dr. Attilio Antônio Mendonça Accorsi – CRM-PR 10.527
117. Dr. Laércio Abrahão Ceconello – CRM-PR 16.741
118. Dr. João Ricardo Yamasita – CRM-PR 16.063
119. Dr. Mauro Schiffli Mattia – CRM-PR 11.382

Colaboradores:

- Dra. Michele Leão – Belém/PA
- Dra. Nayara Genésia de Oliveira Belleza – Curitiba/PR
- Dra. Priscila Coelho Rabelo Machado – Colatina/ES
- Dra. Valéria Ferreira – Marabá/PA

PROPOSTA DE PROTOCOLO DE TRATAMENTO PRECOCE AMBULATORIAL CONTRA COVID-19 PARA O ESTADO DO PARANÁ E MUNICÍPIOS

Conforme documento expedido pelo Ministério da Saúde do Brasil chamado “ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19”, a abordagem medicamentosa deve ser iniciada o quanto antes, precocemente, logo no início dos sintomas.

O presente protocolo é uma sugestão de tratamento que tem como base os resultados satisfatórios obtidos em outros países que adotaram o tratamento precoce na síndrome causada pelo SARS-COV- 2 (Senegal, Turquia, Marrocos, Índia) além de alguns estados brasileiros como Pará, Amapá, Rondônia e Piauí e inúmeros municípios isolados de outros estados com melhores taxas de letalidade comparadas a outros municípios dos mesmos estados em que se calcula a letalidade com os mesmos parâmetros segundo os boletins diários das Secretarias Estaduais de Saúde. Municípios como Teresina-PI, Floriano-PI, Fortaleza-CE, Campina Grande-PB, Guaratinguetá-SP, Porto Feliz-SP, Vitória-ES e região metropolitana, Campo Grande-MS, Cuiabá-MT e nove cidades do interior do Mato Grosso, Balneário Camboriú-SC, Porto Seguro-BA, Rolândia-PR e, também diversas operadoras de planos de saúde privados, como a Prevent Senior (plano de saúde especializado em idosos) que adotaram o protocolo de tratamento precoce utilizando a Cloroquina ou Hidroxicloroquina + Azitromicina.

A Unimed de Belém através do uso universal do tratamento precoce resolveu uma situação de colapso total e irrestrito após 7 dias do início do protocolo de tratamento precoce e doação ao sistema público das medicações, salvando vidas e a economia do município. Esta proposta se baseia na fisiopatologia da doença já verificada e em inúmeros trabalhos científicos retrospectivos sobre mortalidade e internações já publicados além de trabalhos randomizados sobre a diminuição da carga viral após uso da Hidroxicloroquina x Placebo.

Tratando-se de um momento de pandemia com um agente etiológico novo, carecemos de trabalhos científicos com *evidência A* de tratamento pela ciência, mas com resultados satisfatórios em preservação da vida, a população tem o direito de conhecer e usufruir de alternativas de tratamento. Por fim, de forma alguma a proposta visa ferir os métodos de consolidação do conhecimento, os quais virão com o tempo. A realidade imposta ao Paraná, neste momento, demanda ação pela BEM – Medicina Baseada em Evidências.

Citando a Nota Oficial do CRM-SC, emitida em 29/06/2020:

Embora os ensaios clínicos randomizados prospectivos sejam a maneira mais fidedigna e confiável de atestar a efetividade de um tratamento farmacológico, tais trabalhos demandam tempo para seu delineamento e publicação, não havendo até o momento estudos desta natureza concluídos no enfrentamento à pandemia de Covid-19, embora muitos estejam em andamento.

A Declaração de Helsinki é o documento editado pela Associação Médica Mundial para nortear os princípios éticos da pesquisa em seres humanos. Um de seus artigos estabelece que: "No tratamento de um paciente, quando intervenções comprovadas não existirem ou forem ineficientes, o médico, após buscar ajuda especializada e com consentimento informado do paciente ou seu representante legal, pode recorrer a intervenções não comprovadas que em seu julgamento ofereçam esperança de salvar a vida, reestabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento. Quando possível, tais intervenções devem ser objeto de pesquisa, desenhada para avaliar segurança e eficácia. Em todos os casos, tais informações devem ser registradas e, quando apropriado, publicadas."

No mesmo sentido, o Conselho Federal de Medicina editou o parecer CFM 04/2020 onde reconhece que "Diante da excepcionalidade da situação e durante o período declarado da pandemia, não cometerá infração ética o médico que utilizar a cloroquina ou hidroxicloroquina, nos termos expostos, em pacientes portadores da COVID-19."

No intuito de oferecer alguma terapêutica para evitar o agravamento da Covid-19, alguns protocolos de tratamento vêm sendo utilizados, levando em consideração a fisiopatologia da doença e as propriedades farmacológicas de alguns antivirais, antiparasitários, corticóides e anticoagulantes. Tais protocolos, desenvolvidos de forma empírica por médicos na linha de frente, vêm apresentando relatos de evolução favorável com redução na necessidade de internação hospitalar e óbitos. Muitos destes fármacos são conhecidos há muito tempo na prática médica, sendo usados há décadas com conhecida segurança e baixa incidência de efeitos colaterais graves. Os relatos de sucesso são congruentes no sentido de que a efetividade dos medicamentos com propriedades antivirais, se presente, ocorre nas fases iniciais da doença, antes do 5o dia de sintomas, sendo o tratamento com corticóides e anticoagulantes mais apropriado na fase inflamatória, a partir do 7o dia, sempre com análise individualizada de cada paciente. (CRM-SC, 2020).

INTRODUÇÃO

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

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

Muitos pesquisadores, focaram seus esforços no tratamento da fase mais tardia da doença, com o paciente em fase de insuficiência respiratória. Com o conhecimento até os dias de hoje da fisiopatologia, um grupo de médicos desviou a sua atenção para o tratamento da fase precoce da doença, antes que se inicie a explosão inflamatória que leva o doente à insuficiência respiratória e posteriormente à óbito.

Também já se conhece que o vírus tem alta taxa de transmissibilidade, infectando um número elevado de pessoas em um curto período de tempo, não sendo possível o acolhimento de todos ao mesmo tempo nas unidades de saúde existentes. Em tempos de Covid-19, alguns pacientes querem fazer este tratamento mas não encontram quem os prescreva.

Diante disso, toda a Unidade de Saúde deve disponibilizar as opções de tratamento e os médicos plantonistas favoráveis ao tratamento precoce informados à população.

DEFINIÇÃO

Covid-19 define-se como uma doença causada por um novo vírus da família Coronavirinae (SARS-CoV-2) – descoberto em dezembro de 2019 causador da síndrome respiratória aguda grave. O coronavírus é um vírus fita simples de RNA que usa a enzima de replicação de DNA (ou uma polimerase de RNA dependente de RNA). Esse vírus surgiu na cidade de Wuhan, China, disseminando por todo o mundo, sendo declarado pela OMS, uma pandemia desde 11 de março de 2020.

MECANISMO DE AÇÃO DO VÍRUS E IMUNOPATOGENIA

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

O vírus possui um ciclo de vida com 5 etapas: -fixação: ligação da sua subunidade S1 ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE) e a subunidade S2 promove a fusão do vírus com a membrana da célula -penetração: a glicoproteína S do vírus, que se projeta da superfície do vírus, liga-se ao receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2). Na superfície da célula. A protease TMP e RSS2 faz a clivagem da espícula facilitando que o vírus entre na célula. Biossíntese: libera o seu genoma e por fim replicação do genoma, transcrição e tradução. Moléculas subgenômicas dão origem a proteínas que tem ação em mecanismos celulares. -Maturação e liberação: Depois da montagem do vírus no retículo endoplasmático ele é liberado para o meio para entrar em outras células.

O SARS-CoV-2 tem um sítio de clivagem que é a furinalike que é muito mais expressa do que a ACE2 nas células do organismo. Se a carga viral for pequena, a resposta da imunidade inata e de linfócitos é eficaz e os sintomas são mais leves. Se a carga viral é maior ou se fatores de risco, os quadros de linfopenia e tempestade de citocinas e outras complicações são possíveis.

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

Em pacientes graves, mostrou-se células T citotóxicas patológicas derivadas de células T CD4+. As células T citotóxicas contribuem para lesões pulmonares. Sintomas respiratórios, trombose e embolia pulmonar foram observadas em doentes graves.

TRANSMISSIBILIDADE DA DOENÇA

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

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: O diagnóstico é clínico e epidemiológico, permitindo classificar o paciente em quadro suspeito e seguir com a investigação para a doença. O período de incubação é de 4 a 14 dias, com média de 5,2 dias. O quadro clínico vai de assintomático, leve a crítico com cianose e queda da saturação de oxigênio. O diagnóstico mais confiável das infecções por SARS-Co-2 até o momento é a detecção molecular do RNA viral em amostras de secreção respiratória.

TIPO DE TRATAMENTO: este documento baseia-se nas diferentes características da doença, conforme suas fases e, portanto, o tratamento deve ser guiado pelas fases da doença: 1, 2A e 2B, e 3.

DEFINIÇÕES

1) CASO SUSPEITO

- Paciente com sintomas compatíveis com COVID-19 na ausência de outra etiologia que possa explicar completamente a situação clínica, mesmo na ausência de contato com caso conhecido.
- Antecedente de contato com paciente com COVID-19.

Sintomas inespecíficos:

- Temperatura maior ou igual a 37,8°C
- Tosse seca
- Anorexia
- Astenia
- Odinofagia
- Cefaléia persistente
- Diarréia
- Calafrios
- Mialgia - artralgia
- *Rash* cutâneo ou manifestações cutâneas inespecíficas
- Conjuntivite
- Outros sintomas gastrintestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal.
- Hipotermia
- Obs.: cursa com pouca ou nenhuma secreção de vias aéreas superiores

Sintomas específicos com alta probabilidade diagnóstica:

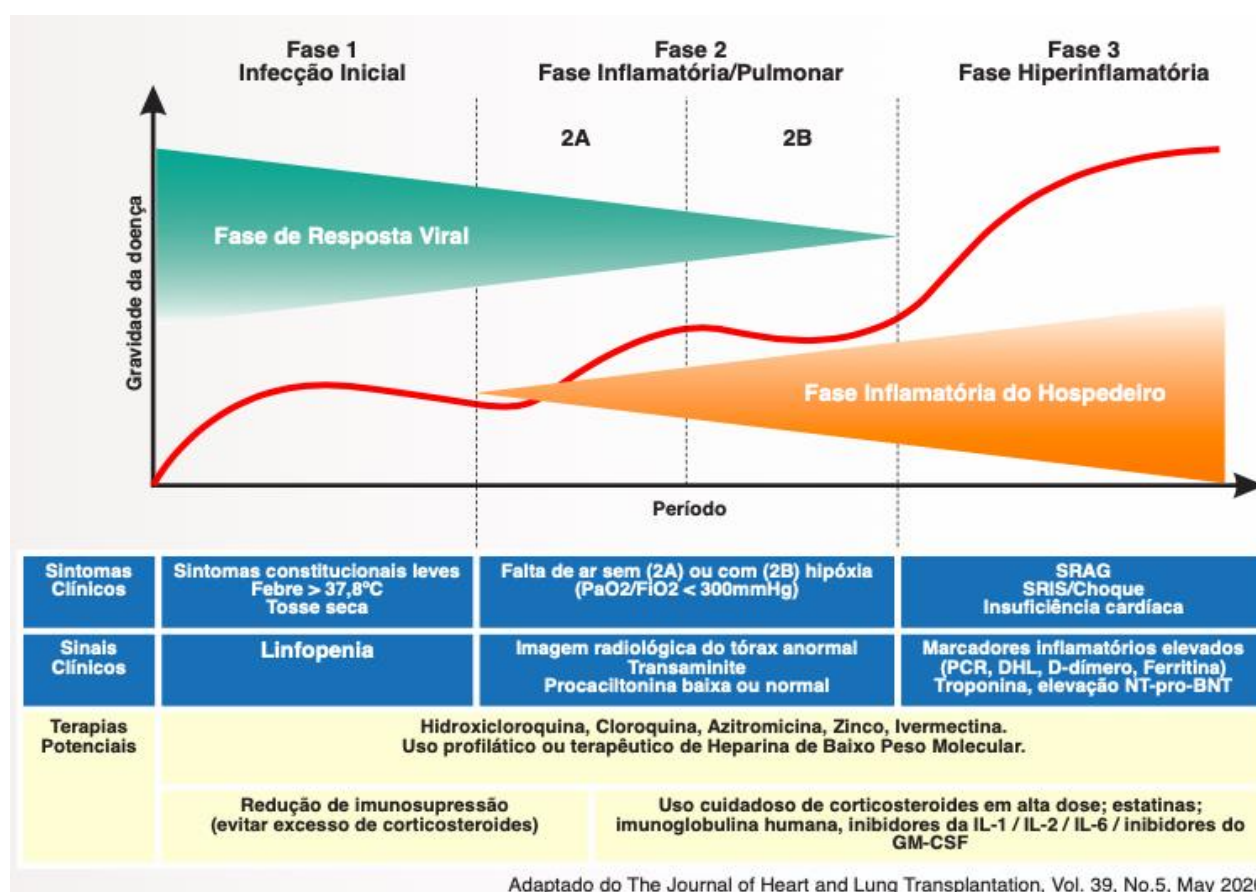
- Anosmia (não sente odores)
- Ageusia (não sente sabores)
- Dificuldade respiratória (não necessariamente acompanhada de dessaturação)
- Fadiga intensa
- Sensação de *bolus* na garganta
- Peso ou opressão na região esternal
- Lesões vasculares nas extremidades.

A combinação dos sintomas inespecíficos com um ou mais sintomas de alta probabilidade praticamente faz o diagnóstico clínico e em pessoa que teve contato com paciente diagnosticado com COVID-19, confirma o diagnóstico clínico.

2) CASO CONFIRMADO

- Paciente com *swab* nasofaríngeo e/ou orofaríngeo positivo para pesquisa de SARS-COV-2 por RT-PCR, independentemente de sinais e sintomas clínicos.
- Paciente com alta suspeita clínica e imagem radiológica característica é considerado confirmado mesmo com *swab* nasofaríngeo e/ou orofaríngeo negativo.
- Nesses casos de alta suspeita, o tratamento deve ser iniciado independente da confirmação do resultado do *swab* RT-PCR SARS-COV-2 pela frequência de falsos negativos, pela positividade em dias diferentes da coleta, pela demora na entrega dos resultados e pela escassez dos testes em várias regiões do país.

FASES DA DOENÇA



SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> Anosmia Ageusia Coriza Diarreia Dor abdominal Febre Mialgia Tosse Fadiga Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + febre persistente diária ou Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Tabela 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS (Ministério da Saúde, 2020)

ESQUEMAS PROPOSTOS PARA TRATAMENTO PRECOCE

A avaliação do grau de severidade de cada paciente, realizado pelo médico assistente, irá orientá-lo na escolha do melhor esquema terapêutico, assim como suas características e comorbidades.

1 - ADULTOS:

FASE 1 – REPLICAÇÃO VIRAL (1 a 5 dias de sintomas)

FASE 1	TRATAMENTO
FASE 1 – REPLICAÇÃO VIRAL	<ul style="list-style-type: none"> ● Hidroxicloroquina* 400mg <ul style="list-style-type: none"> ○ 1º dia: 2 cp dose única ou 1 cp de 12/12 horas ○ 2º dia em diante: 1 cp/dia por 4 dias ● Azitromicina 500 mg – 1 cp por dia por 5 dias ● Zinco Quelado 60 mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias ou Sulfato de Zinco 50mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias ● Anticoagulante Enoxaparina: Pacientes de alto risco (idosos, obesos, diabéticos, passado de TVP) – Profilaxia por 6 dias <ul style="list-style-type: none"> ○ 40 mg/dia se abaixo de 70 kg ○ 60 mg/dia se acima de 70 kg ○ 80 mg/dia se acima de 90 kg ● Ivermectina* 6mg 1 cp a cada 30Kg de peso (arredondar para cima Ex. 75Kg = 3 cps) Durante 3 dias

*Caso médico e/ou paciente optem por suspender a Ivermectina ou Hidroxicloroquina, fica a critério destes.

***Contraindicações** (Cloroquina- semelhantes às da Hidroxicloroquina).

- Evitar em portadores de doenças cardíacas, que propiciem evento arritmico (bloqueios bifasciculares, FEVE menor que 30%, doença de Wolf-Parkinson-White, etc) e Miastenia Gravis.
- Usar com precaução: Dçças Hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
- Evitar em associação com: Amiodarona, Cimetidina, Clorpromazina, Clindamicina, Digoxina, Estreptomicina, Gentamicina, Indometacina, Isoniazida.

*Na indisponibilidade da Hidroxicloroquina utilizar a Cloroquina ou Difosfato de Cloroquina:

- Difosfato de Cloroquina 250 mg equivale a 150 mg de Cloroquina base: 2 cps 12/12h no primeiro dia e 2 cp/dia por 4 dias.

FASE 2 – PULMONAR E INFLAMATÓRIA (5 a 10 dias de sintomas)

FASE 2A	TRATAMENTO
SEM HIPÓXIA (5 a 7 dias de sintomas)	<ul style="list-style-type: none"> ● Idem fase 1 + ● Dexametasona- 10mg EV Bolus ● Prednisona: 3 cps de 20mg por dia pela manhã Durante 5 dias a partir do 5º dia de início dos sintomas (1mg/Kg; /dia) ● Anticoagulante Enoxaparina: 1-1,5mg/Kg/dia SC, por 10 dias. <ul style="list-style-type: none"> ○ Ou Heparina 5.000 UI SC cada 12 horas
FASES 2B	TRATAMENTO
COM HIPÓXIA ou ALTERAÇÃO TAC (7 a 10 dias de sintomas) ou Transaminases aumentadas ou Saturação: < 93% idosos < 96% jovens	<ul style="list-style-type: none"> ● Idem Fase 2A + Internação ● Foge ao escopo deste documento.

FASE 3 – HIPERINFLAMATÓRIA E HIPERCOAGULABILIDADE (acima de 11 dias de sintomas)

FASE 3	HOSPITALAR
	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalar: obedece a protocolos específicos de cada hospital; • Foge ao escopo deste documento.

2 - GESTANTES:

ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS.

FASE 1 – REPLICAÇÃO VIRAL (1 a 5 dias de sintomas)

FASE 1	TRATAMENTO
Com sinais e sintomas leves:	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina* 400mg <ul style="list-style-type: none"> ○ 1º dia: 2 cp dose única ou 1 cp de 12/12 horas ○ 2º dia em diante: 400mg à noite por 5 a 10 dias • Azitromicina 500 mg – 1 cp por dia por 5 dias • Zinco Quelado 60 mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias OU Sulfato de Zinco 50mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias
Com sinais e sintomas moderados:	<ul style="list-style-type: none"> • Associar anticoagulantes Enoxaparina – Até 70kg: 40mg/dia e acima 71Kg: 60mg/dia durante 5 a 10 dias

FASE 2 – PULMONAR E INFLAMATÓRIA (5 a 10 dias de sintomas)

FASE 2	TRATAMENTO
Com sinais e sintomas leves a moderados:	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina* 400mg <ul style="list-style-type: none"> ○ 1º dia: 2 cp dose única ou 1 cp de 12/12 horas ○ 2º dia em diante: 400mg à noite por 5 a 10 dias • Azitromicina 500 mg – 1 cp por dia por 5 dias • Zinco Quelado 60 mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias OU Sulfato de Zinco 50mg – 1 cp de 12/12h durante 5 dias • Enoxaparina – 1mg/Kg/dia durante 5 a 10 dias

***Na indisponibilidade da Hidroxicloroquina utilizar a Cloroquina:**

Difosfato de Cloroquina (Quinacrisis) 250 mg equivale a 150 mg de Cloroquina base: 2 comprimidos 12/12h no primeiro dia e 2 comprimidos ao dia, do segundo dia em diante.

- Puerperas seguem o esquema de tratamento de ADULTOS acima.
- Afastar outras causas de gravidade (pré-eclâmpsia e HELLP).
- Avaliar presença de infecção bacteriana.
- Considerar realização de TC e exames laboratoriais.
- Avaliar necessidade de internação.
- Avaliação fetal com ecografia por risco de restrição de crescimento Intra-Uterino.
- Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos).

FASE 3 – HIPERINFLAMATÓRIA E HIPERCOAGULABILIDADE (acima de 11 dias de sintomas)

FASE 3	HOSPITALAR*
*OU PACIENTE COM SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalar: obedece a protocolos específicos de cada hospital; • Foge ao escopo deste documento.

3 - CRIANÇAS:

ORIENTAÇÕES PARA O MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES

PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19

CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DAS FASES E SINAIS E SINTOMAS :

SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA:

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS E SINTOMAS GRAVES
<ul style="list-style-type: none"> . Anosmia . Ageusia . Coriza . Diarréia . Dor abdominal . Febre . Mialgia . Tosse . Fadiga . Cefaléia 	<ul style="list-style-type: none"> . Tosse persistente + febre persistente diária <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> . Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à Covid 19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> . Ao menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco. 	<p>Taquipnéia (> 70 rpm para menores do que 1 anos ou > 50 rpm para crianças maiores de 1 ano),</p> <p>Hipoxemia, Desconforto respiratório, Alteração do nível consciência, Desidratação, dificuldade para alimentação, Lesão miocárdica, Elevação de enzimas hepáticas, Disfunção de coagulação, Rabdomiólise ou Qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais.</p>

FASES DA DOENÇA:

FASE 1: 1° ao 5° dia do início dos sintomas

FASE 2: 6° ao 14° dia do início dos sintomas

FASE 3: Após o 14° dia do início dos sintomas

SINAIS E SINTOMAS LEVES

FASE 1 Do primeiro ao quinto dia	FASE 2 Do sexto ao décimo quarto dia
<p>SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA (Uso preferencial em Pediatria) 6 MG/KG/DIA, 1 VEZ AO DIA, DURANTE 8 DIAS Xarope manipulado – 20 mg/ml ou 1 cp de 400 mg diluído em 10 ml de água (40mg/ml). Não armazenar a diluição (Máximo de 400 mg/dia)</p> <p>OU CLOROQUINA BASE (acima de 1 ano) 6 MG/KG/DIA 1 VEZ POR DIA DURANTE 8 DIAS. Xarope manipulado – 15 mg/ml ou 1 cp de 150 mg diluído em 10 ml de água. Não armazenar a diluição. (Máximo de 300 mg de Cloroquina base)</p> <p>+ AZITROMICINA 10 mg/kg dia no primeiro dia e 5 mg/Kg/dia por mais 6 dias. Máximo 500 mg ao dia.</p> <p>+ ZINCO ELEMENTAR Até 6 meses = 10 mg durante 14 dias. Após 6 meses = 20 mg durante 14 dias. Após esses 14 dias e dependendo da gravidade manter 6 mg ao dia durante 30 dias até 4 meses.</p> <p>+ VITAMINA D Até 50Kg: 200 UI/Kg/dia 50-69Kg: 10.000 UI/dia 70-89Kg: 15.000 UI/dia +90Kg: 20.000 UI/dia</p> <p>+ NITAZOXANIDA OU IVERMECTINA <u>NITAZOXANIDA</u>: (Abaixo de 1 ano ou menos de 10 Kg) 9mg/Kg/dose 2x/dia por 5 dias. <u>IVERMECTINA</u>: (Acima de 1 ano) 0,2 mg/Kg/dose 1x/dia por 4 dias.. Acima de 30 Kg: 1 cp a cada 30 kg no primeiro dia e manter com 1cp 1x/dia nos dias 2, 3 e 4.</p>	<p>SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA* (Uso preferencial em Pediatria) 6 MG/KG/DIA, 1 VEZ AO DIA, DURANTE 5 DIAS Xarope manipulado – 20 mg/ml ou 1 cp de 400 mg diluído em 10 ml de água (40mg/ml). Não armazenar a diluição (Máximo de 400 mg/dia)</p> <p>OU CLOROQUINA BASE* (acima de 1 ano) 6 MG/KG/DIA 1 VEZ POR DIA DURANTE 5 DIAS. Xarope manipulado – 15 mg/ml ou 1 cp de 150 mg diluído em 10 ml de água. Não armazenar a diluição. (Máximo de 300 mg de Cloroquina base)</p> <p>*Uso preferencial antes do 10º dia</p> <p>+ AZITROMICINA 10 mg/Kg/dia 1 vez ao dia durante 5 dias. Máximo 500 mg ao dia.</p> <p>+ ZINCO ELEMENTAR Até 6 meses = 10 mg durante 14 dias. Após 6 meses = 20 mg durante 14 dias. Após esses 14 dias e dependendo da gravidade manter 6 mg ao dia durante 30 dias até 4 meses.</p> <p>+ VITAMINA D 200 UI/Kg ou 1000 UI/ 5 Kg</p> <p>+ PREDNISOLONA 1 a 2 mg/kg/dia, dose única, via oral, máximo 40 mg/dia. Xarope – 3 mg/ml</p> <p>Ou DEXAMETASONA 0,04mg/Kg duas a quatro vezes por dia. Elixir – 0,1 mg/ml Injetável – 2 mg/ml ou 4 mg/ml Tratamento deve ser realizado durante 5 a 7 dias sempre as 09 ou 18 horas.</p>
<p>*Dependendo da condição Nutricional ou imunológica da criança, podemos associar suplementos alimentares e Imunoestimulantes (Leucogen, Imunoglucan DS, Broncho Vaxon).</p>	

SINAIS E SINTOMAS LEVES

FASE 3 A partir do 14º dia
<p>Pacientes na fase 3 com sintomas leves serão tratados com sintomáticos.</p> <p>ZINCO ELEMENTAR Até 6 meses = 10 mg durante 14 dias. Após 6 meses = 20 mg durante 14 dias. Após esses 14 dias e dependendo da gravidade manter com 6 mg ao dia durante 30 dias até 4 meses.</p> <p>+ VITAMINA D 200 UI/Kg ou 1000 UI/ 5 Kg</p>

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS

FASE 1 Do primeiro ao quinto dia	FASE 2 Do sexto ao décimo quarto dia
<p>SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA (Uso preferencial em Pediatria) 6 MG/KG/DIA, 1 VEZ AO DIA, DURANTE 8 DIAS Xarope manipulado – 20 mg/ml ou 1 cp de 400 mg diluído em 10 ml de água (40mg/ml). Não armazenar a diluição (Máximo de 400 mg/dia)</p> <p>OU</p> <p>CLOROQUINA BASE (acima de 1 ano) 6 MG/KG/DIA 1 VEZ POR DIA DURANTE 8 DIAS. Xarope manipulado – 15 mg/ml ou 1 cp de 150 mg diluído em 10 ml de água. Não armazenar a diluição. (Máximo de 300 mg de Cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>AZITROMICINA 10 mg/kg dia no primeiro dia e 5 mg/Kg/dia por mais 6 dias. Máximo 500 mg ao dia.</p> <p>+</p> <p>ZINCO ELEMENTAR Até 6 meses = 10 mg durante 14 dias. Após 6 meses = 20 mg durante 14 dias. Após esses 14 dias e dependendo da gravidade manter com <u>6</u> mg ao dia durante 30 dias até 4 meses.</p> <p>+</p> <p>VITAMINA D 200 UI/Kg ou 1000 UI/ 5 Kg</p> <p>+</p> <p>NITAZOXANIDA OU IVERMECTINA <u>Nitazoxanida</u>: Abaixo de 1 ano ou menos de 10 Kg = 9 mg/Kg/dose duas vezes ao dia durante 5 dias. <u>Ivermectina</u>: Acima de 1 ano = 0,2 mg /Kg/dose 1 vez ao dia durante 4 dias. Acima de 30 Kg = 1 cp a cada 30 kg no primeiro dia e manter com 01 (um) comprimido por dia nos dias 2, 3 e 4.</p>	<p>SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA (Uso preferencial em Pediatria) 6 MG/KG/DIA, 1 VEZ AO DIA, DURANTE 5 DIAS Xarope manipulado – 20 mg/ml ou 1 cp de 400 mg diluído em 10 ml de água (40mg/ml). Não armazenar a diluição (Máximo de 400 mg/dia)</p> <p>OU</p> <p>CLOROQUINA BASE (acima de 1 ano) 6 MG/KG/DIA 1 VEZ POR DIA DURANTE 5 DIAS. Xarope manipulado – 15 mg/ml ou 1 cp de 150 mg diluído em 10 ml de água. Não armazenar a diluição. (Máximo de 300 mg de Cloroquina base)</p> <p>*Uso preferencial antes do 10º dia</p> <p>+</p> <p>ZINCO ELEMENTAR Até 6 meses = 10 mg durante 14 dias. Após 6 meses = 20 mg durante 14 dias.</p> <p>+</p> <p>VITAMINA D 200 UI/Kg ou 1000 UI/ 5 Kg <u>Tratar as complicações bacterianas que geralmente são de vias aéreas: Rinossinusite, Otites, Traqueobronquites, Pneumonias comunitárias sem complicações:</u> AMOXACILINA -60 a 80 mg/Kg/dia de 12/12 horas por 10 dias ou AMOXACILINA COM CLAVULANATO - 40 a 50 MG/kg/ dia de 12/12 horas por 10 dias ou CLARITROMICINA - 15 mg/Kg/dia de 12 em 12 horas durante 7 dias. ou CEFUROXIMA - 30 mg/Kg/dia de 12 em 12 horas durante 7 a 14 dia ou CEFTRIAXONA - 100 mg/Kg/dia (1 vez ao dia) durante 7 dias.</p> <p>+</p> <p>PREDNISOLONA Considerar o seu uso na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, dose única, via oral, máximo 40 mg/dia. Xarope – 3 mg/ml Ou DEXAMETASONA 0,04mg/Kg duas a quatro vezes por dia. Elixir – 0,1 mg/ml Injetável – 2 mg/ml ou 4 mg/ml Tratamento deve ser realizado durante 5 a 7 dias sempre as 09 ou 18 horas. Após esses 14 dias e dependendo da gravidade manter com <u>6</u> mg ao dia durante 30 dias até 4 meses.</p> <p>Enoxaparina (Se D Dímero Alto. Neste caso considerar internação) 0,1 mg/ Kg duas vezes ao dia, sub cutâneo 10 mg/0,1 ml</p> <p>** Com o Uso de antibiótico pode ser necessário o uso concomitante de probióticos (Enterogermina, Floratil, Florax...)</p>
<p>*Dependendo da condição Nutricional ou imunológica da criança, podemos associar suplementos alimentares e Imunoestimulantes (Leucogen, Imunoglucan DS, Broncho Vaxon).</p>	

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS

FASE 3 A partir do 14° dia
01) AFASTAR OUTRAS CAUSAS DE GRAVIDADE
02) AVALIAR PRESENÇA DE COINFEÇÃO BACTERIANA
03) CONSIDERAR REALIZAÇÃO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E EXAMES LABORATORIAIS
04) AVALIAR NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO

SINAIS E SINTOMAS GRAVES

Independentemente da fase (1, 2 ou 3), esse paciente será obrigatoriamente tratado em **ambiente hospitalar** e o tratamento será individualizado para cada caso.

Observações Gerais:

-Tabela de equivalência:

Cloroquina	150mg
Hidroxicloroquina	200mg
Difosfato de Cloroquina	250mg

-Oseltamivir:

Em pacientes vacinados há mais de 20 dias, não usar.

Em crianças abaixo de 6 meses (não vacinados) seu uso é indicado durante 5 dias até confirmação laboratorial.

Em crianças acima de 6 meses seu uso se restringe quando há evidencia clínica ou comprovação laboratorial de H1N1.

*Oseltamivir	DOSE
Até 3 meses:	12 mg 12/12 hs
3 a 5 meses	20 mg 12/12 hs
6 a 11 meses	25 mg 12/12 hs
A partir de 1 ano: Abaixo de 15 Kg	30 mg 12/12 hs
15 a 23 Kg	45 mg 12/ 12 hs
23 A 40 kg	60 mg 12/12 hs
Acima de 40 kg	75 mg 12 /12 hs

-Ivermectina:

*Ivermectina 6 mg	DOSE
15 - 25 Kg	Meio comprimido
26 - 35 Kg	1 comprimido
36 - 45 Kg	1 comprimido e meio
46 - 55 Kg	2 comprimidos

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

Alguns pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da COVID-19.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de COVID-19. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias + 2 (dois) dos seguintes achados:

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

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

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

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

NOTAS EXPLICATIVAS:

1-São contraindicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.

2-O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.

3-Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.

4-Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.

5-Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e

domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.

6-Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição, conforme necessidade clínica.

7-Investigar e tratar anemia.

8-Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.

9-Exames complementares de relevância na COVID-19: eletrocardiograma (ECG) e tomografia computadorizada de tórax.

10-Cada comprimido de 250mg de difosfato de cloroquina equivale a 150mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25mg/kg.

11-Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. CRM-SC, NOTA OFICIAL CRM-SC. Disponível em: <https://crmsc.org.br/wp-content/uploads/2020/06/Nota-CRM-SC-sobre-Atendimento-Precoce.pdf> Acesso em: 12/07/2020.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, junho de 2020, 36 p.
3. Protocolo de Tratamento Pré-Hospitalar COVID-19. Médicos Pela Vida. Recife-PE, maio de 2020.
4. The Journal and Lung Transplantation, v. 39, n. 5, maio de 2020.
5. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal.
6. https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf
7. MITSURU OBE and MARRIAN ZHOU, Kawasaki disease and the coronavirus: six things to know- Inflammatory symptoms in children present another COVID-19 mystery, Nikkei Asian Review, May 21, 2020 11:57 JST.
8. <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Kawasaki-disease-and-the-coronavirus-six-things-to-know>
9. BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.
10. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal, https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf
11. MITSURU OBE and MARRIAN ZHOU, Kawasaki disease and the coronavirus: six things to know- Inflammatory symptoms in children present another COVID-19 mystery, Nikkei Asian Review, May 21, 2020 11:57 JST. <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Kawasaki-disease-and-the-coronavirus-six-things-to-know>
12. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 new coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Published online February 7, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585

14. Fiocruz. NOTA TÉCNICA Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Disponível em <https://portal.fiocruz.br/documento/orientacoes-sobre-o-uso-da-cloroquina-para-tratamento-de-pacientes-infectados-com-sars-cov>
15. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina. COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2 and hydroxychloroquine
16. Rosana Câmara Agondi; Marcelo Vivolo Aun; Pedro Giavina-Bianchi
17. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? *J Antimicrob Agents*. 2020; Epub ahead of print.
18. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 - List of authors: David R. Boulware, M.D., M.P.H., Matthew F. Pullen, M.D., Ananta S. Bangdiwala, M.S., Katelyn A. Pastick, B.Sc., Sarah M. Lofgren, M.D., Elizabeth C. Okafor, B.Sc., Caleb P. Skipper, M.D., Alanna A. Nascene, B.A., Melanie R. Nicol, Pharm.D., Ph.D., Mahsa Abassi, D.O., M.P.H., Nicole W. Engen, M.S., Matthew P. Cheng, M.D.
19. Function and mechanism of zinc metalloenzymes
20. KA McCall, C Huang, CA Fierke - The Journal of nutrition, 2000 - academic.oup.com
21. Rev. bras. alerg. imunopatol. Copyright © 2010 by ASBAI Micronutrientes e sistema imunológico Micronutrients, immunologic system and allergic diseases - Roseli O. S. Sarni¹, Fabíola I. S. Souza², Renata R. Cocco², Márcia C. Mallozi¹, Dirceu Solé³.
22. 12. Journal of Medical Virology - Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review systematic review - Lei Zhang, Yunhui Liu - First published: 13 February 2020 <https://doi.org/10.1002/jmv.25707> Citations: 132
23. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
24. Kathleen Chiotos, Molly Hayes, David W Kimberlin, Sarah B Jones, Scott H James, Swetha G Pinninti, April Yarbrough, Mark J Abzug, Christine E MacBrayne, Vijaya L Soma , et al.
25. Recomendações para a prevenção do tromboembolismo venoso.
26. COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA J. Pneumologia v.26 n.3 São Paulo maio/jun. 2000 <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000300011>
27. PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM nº 4/2020 INTERESSADO: Conselho Federal de Medicina ASSUNTO: Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina RELATOR: Cons. Mauro Luiz de Britto Ribeiro
28. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, no 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pd>
29. TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Accepted: 24 March 2020. DOI: 10.1111/jth.14817
30. Protocolo de Tratamento Pré Hospitalar COVID 19 – Grupo Recife, versão 1.0.
31. Cui, S ; Chen, S ; Li, X ; Liu, S ; Wang, F. Prevalência de tromboembolismo venoso em pacientes com pneumonia grave pelo novo coronavírus. PROQUALIS-Aprimorando Práticas em Saúde. <https://proqualis.net/artigo/preval%C3%Aancia-de-tromboembolismo-venoso-em-pacientes-com-pneumonia-grave-pelo-novo-coronav%C3%ADrus>
32. Alipio, Mark. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3571484
33. Frank H. Lau, Rinku Majumder, Radbeh Torabi, Fouad Saeg, Ryan Hoffman, Jeffrey D. Cirillo, Patrick Greiffenstein. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19.
34. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20075838v1>
35. Protocolos e Diretrizes : Antibioticoterapia e prevenção de infecções hospitalares / Coordenação: Cláudia M. Dantas de Maio Carrilho, Jaqueline Dario Capobiango. – 4. ed. – Londrina : Unimed, 2019. 183 p. : il