

DIVISÃO MÉDICA

PROTOCOLO PARA MANEJO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA COVID 19

A atualização do protocolo objetiva trazer a prática clínica as melhores condutas baseadas nos mais recentes estudos, publicações científicas, fisiopatologia, farmacologia e análise de risco.

Com a dinâmica da pandemia, não foi possível, apesar de esforços de governos, indústrias farmacêuticas, universidades e centro de pesquisas em todo o mundo, encontrar tratamento definitivo e ou vacinas para cura da COVID 19.

Contudo já possuímos conhecimento da COVID-19, suas proteínas, mecanismo de ação, ferramentas utilizadas na infecção, replicação e resposta imunitária do organismo. Embasados nessas premissas, propomos nova abordagem e manejo com objetivo de antecipar complicações, evolução da doença, diminuir internação hospitalar, diminuir necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e mortalidade.

Utilizamos a classificação em fases de evolução da doença, para estabelecer com maior precisão seu estágio, a partir daí, planejar tratamento e medidas de suporte específicas.

Aproximadamente 30% pacientes infectados pelo novo Corona vírus SARS-CoV-2 são assintomáticos, 55% desenvolvem sintomas leves a moderados, 10% apresentam sintomas graves e 5% críticos. Pacientes portadores de doenças crônicas como HAS, DM, Cardiopatias, Pneumopatias, nefropatas, obesos e idosos quando em estado grave ou crítico tem maior risco de desfecho desfavorável.

Há relatos de pessoas saudáveis, jovens que evoluem para casos graves e críticos, não sabemos ao certo quais seriam os fatores relacionados com esta predisposição, maior virulência ou resposta exacerbada do sistema imunológico.

A COVID 19, é uma doença viral com fenótipos diferentes indo de casos assintomáticos a fatalidades em sua maioria por síndrome inflamatória (tempestade de citocinas) e de hipercoagulabilidade^[12]. Os achados laboratoriais assemelham-se coagulopatia intravascular disseminada (CID), a coagulopatia induzida pela COVID-19 parece ser mais pro-trombótica do que hemorrágica. Acredita ser esta, uma resposta imunotrombótica descontrolada. Há evidências crescentes de eventos tromboembólicos venosos e arteriais nos casos graves, obrigando médicos a uma abordagem mais cuidadosa e precisa na identificação desses eventos e implementação do tratamento mais adequado.^[14]

A maioria dos pacientes sintomáticos desenvolverão pneumonia pela COVID 19 sem insuficiência respiratória, porém uma parte progride para casos críticos caracterizado por: febre alta e persistente, dispneia, lesão pulmonar aguda com síndrome da angústia respiratória aguda grave (SARG), choque, disfunção múltipla de órgãos, anormalidades na coagulação (CID) e micro angiopatia trombóticas principalmente nos pulmões, com alta taxa de mortalidade.^[14]

No entanto, o principal achado clínico no COVID-19 é a trombose, enquanto o principal achado em CID aguda descompensada é o sangramento.

Da mesma forma, o COVID-19 tem alguns achados laboratoriais semelhantes a CID, incluindo um aumento acentuado no D-dímero e, em alguns casos, trombocitopenia leve. No entanto, outros parâmetros de coagulação no COVID-19 são distintos da CID. No COVID-19, os achados típicos incluem alta atividade de fibrinogênio e alto fator VIII, sugerindo que o consumo maior de fatores de coagulação não está ocorrendo.^[14,16]

Em contrapartida, a CID aguda descompensada está associada a redução de fibrinogênio devido ao consumo de fatores de coagulação. Em uma das maiores séries que relataram eventos tromboembólicos, nenhum dos pacientes desenvolveu CID.^[14]

A ORIGEM, TRANSMISSÃO E APRESENTAÇÃO E COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA PANDEMIA SARS-COV-2 (COVID-19)

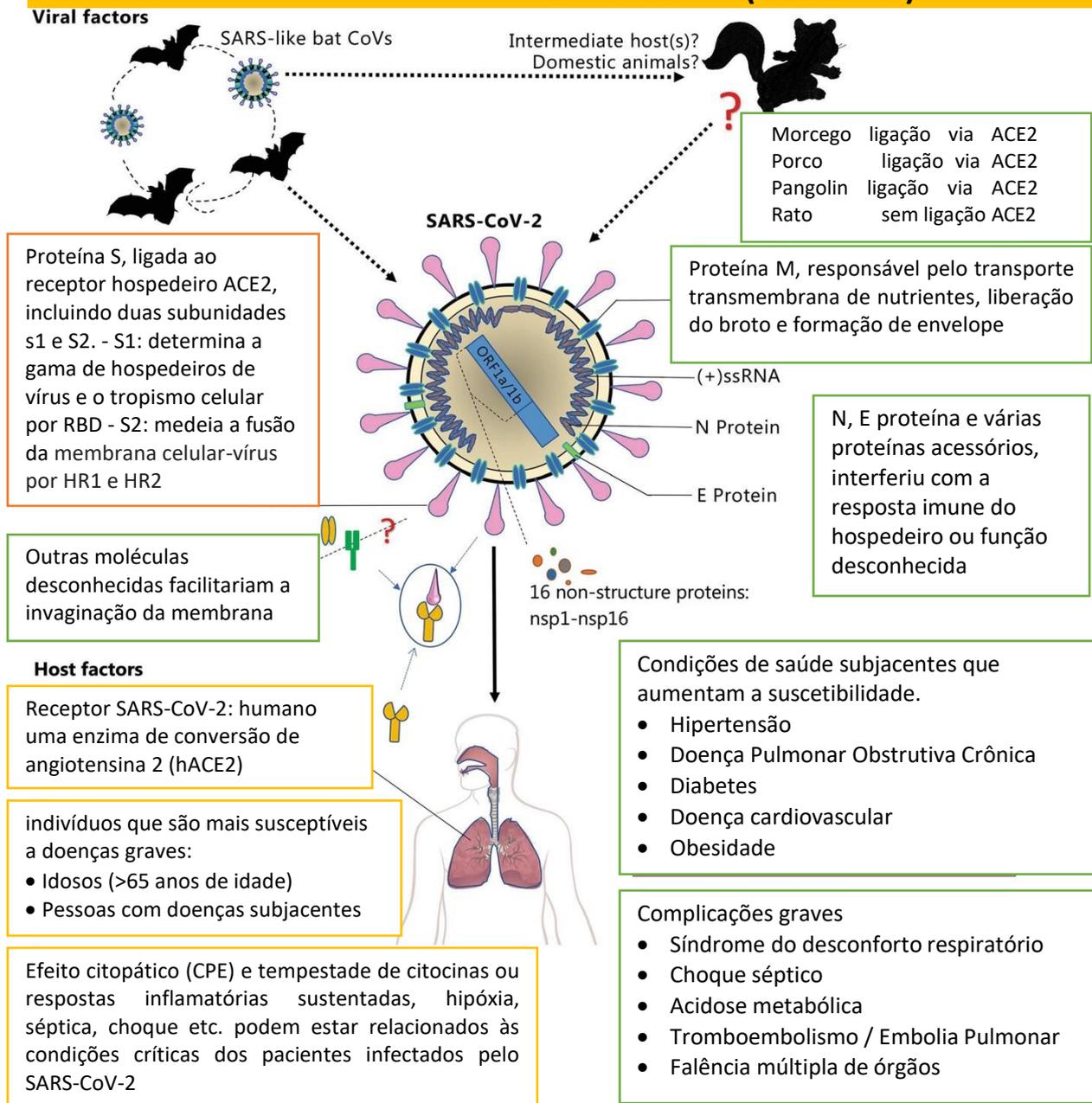


Fig. 1 Fatores virais e hospedeiros que influenciam a patogênese do SARS-CoV-2. Os morcegos são o reservatório de uma grande variedade de coronavírus, incluindo coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV). O SARS-CoV-2 pode ter origem em morcegos ou hospedeiros intermediários desconhecidos e atravessar a barreira da espécie em humanos. As interações do host de vírus afetam a entrada e a replicação virais. Painel superior: Fator viral. SARS-CoV-2 é um coronavírus de RNA (ssRNA) de um único fio- preso. Dois terços do RNA viral, localizado principalmente no primeiro quadro de leitura aberta (ORF 1a/b), codifica 16 proteínas não estruturais (NSPs). A parte restante do genoma do vírus codifica quatro proteínas estruturais essenciais, incluindo glicoproteína de pico (S), proteína de envelope pequeno (E), proteína de matriz (M) e proteína nucleocapsídeo (N), e também várias proteínas acessórias. S glicoproteína de SARS-CoV-2 liga-se aos receptores celulares hospedeiros, enzima conversora de angiotensina2 (ACE2), que é um passo crítico para a entrada de vírus. As moléculas possíveis facilitaram a invaginação de membrana para endocitose SARS-CoV-2 ainda não estão claras. Outras proteínas do vírus podem contribuir para a patogênese. Fatores hospedeiros (painel inferior) também podem influenciar a suscetibilidade à infecção e à progressão da doença. Os idosos e pessoas com doença subjacente são suscetíveis ao SARS-CoV-2 e tendem a desenvolver-se em condições críticas. RBD, domínio de vinculação de receptores; HR1; HR2.

FONTE: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status, Guo et al. Military Medical Research (2020) 7:11 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0> - ADAPTAÇÃO E TRADUÇÃO – JMRA – HUGG/UNIRIO BR 17/05/2020

A COVID 19 está associada a hipercoagulabilidade, mesmo em utilização de heparina em dose profilática, desenvolvendo trombozes com epicentro nos pulmões, alguns marcadores podem sugerir tais condições

A hipercoagulabilidade parece ser a causa de morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo, estudos indicam que até 81% desses eventos foram relatados como embolia pulmonar (EP), também encontradas trombose arterial e embolia de membros inferiores^[11].

A patogênese da hipercoagulabilidade no COVID-19 é incompletamente compreendida.

A tríade de Virchow (lesão endotelial, estase e estado hipercoagulante)

● **Lesão endotelial** - invasão das células endoteliais pelo SARS-CoV-2, produzindo mediadores inflamatórios, como citocinas e interleucina [IL]-6.

● **Estase** : imobilização previa ou devido a morbidade da COVID 19

● **Estado hipercoagulante** - elevação fator VIII, Fibrinogênio, D-dímero...

A trombo profilaxia com heparina de baixo peso deve ser prescrita, na ausência de contra indicações. No entanto cerca de 31% dos pacientes com dose profilática evoluíram com TEP. Em outro estudo 50% pacientes com TEP estavam em uso de heparina profilática e outros 50% em doses terapêuticas.

A SRAG na COVID 19 é causada por reação inflamatória no tecido pulmonar essa desencadeia ativação da coagulação como conceito de imunotrombose. Esse processo inicia no endotélio vascular alveolar mesmo em seus estágios iniciais pode desencadear a formação de coágulos estimulando resposta extracelular de neutrófilos (FASE 2A) Essas lesões iniciais na maioria das vezes não são identificadas em tomografias computadorizadas (vidro fosco) e não estando limitadas apenas aos pulmões, podendo ocorrer em vários órgãos.

O Dímero-D elevado parece ser o melhor marcador atualmente disponível na identificação desta resposta imunotrombótica, plaquetas, TAP, PTT são inicialmente normais, fibrinogênio pode estar aumentado nesta fase. Foi proposta classificação para orientação quanto ao diagnóstico e tratamento.

ESTÁGIO I: sintomas leves, ambulatoriais ou internados, apresentam D-Dímero (2 a 3 x normal), fibrinogênio pode estar elevado, TAP, PTT e plaquetas normais.^[17]

Nesta fase os micro trombos geralmente limitado à microvasculatura pulmonar são dificilmente identificados por TC ou USG Doppler. Sendo recomendado heparina profilática, e acompanhamento diário com D-Dímero, plaquetas, fibrinogênio, TAP, PTT.

ESTÁGIO II: sintomas graves, necessidade internação hospitalar, aporte de oxigênio, apresenta D-Dímero (3 a 6 x normal), plaquetopenia (100 – 150), Falhas de enchimento a Angio TC de Tórax devido ao trombo pulmonar ou embolia. Também podem ser encontrados trombos em membros inferiores, significando ativação extensiva de coagulação, sendo, portanto, indicada dose terapêutica com heparina.^[17]

ESTÁGIO III: Paciente crítico em terapia intensiva, ventilação mecânica, disfunção múltiplos órgãos, D-Dímero (> 6x normal), trombocitopenia, prolongamento acentuado de PT e PTT e diminuição do fibrinogênio, Nesta fase, há provavelmente trombose pulmonar extensa e trombose sistêmica, incluindo coagulação intravascular disseminada em alguns pacientes, o uso de terapia fibrinolítica em pacientes refratários deve ser considerada.^[17]

D-dímero na admissão superior a 2,0µg/mL (aumento de quatro vezes) poderia efetivamente prever a mortalidade hospitalar em pacientes com Covid-19, o que indicou que d-dímero poderia ser um marcador precoce e útil para melhorar a gestão dos pacientes do Covid-19.^[18]

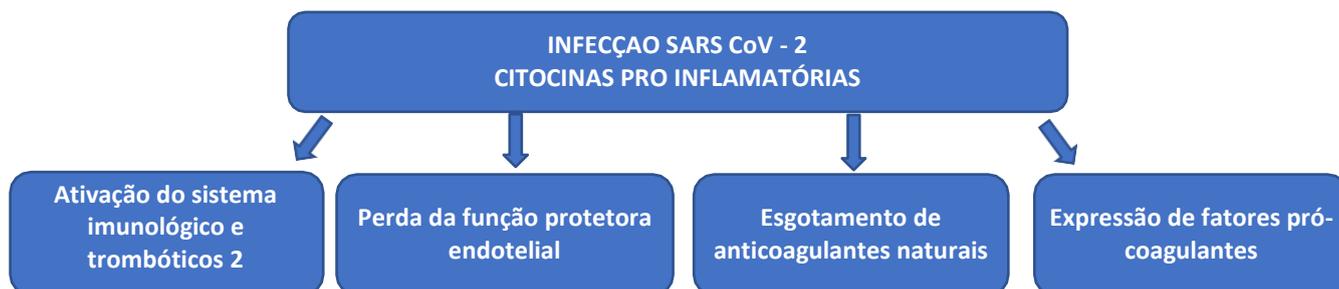


Figura 2. A patogênese do desenvolvimento da síndrome CID na COVID 19.

As propriedades anti-inflamatórias da heparina também podem beneficiar os pacientes. O dímero D elevado pode ser um marcador indireto de resposta inflamatória aumentada nessa população. Na teoria da relação imuno-trombose, na qual a inflamação e a formação de trombina estão diretamente correlacionadas, a heparina pode diminuir a resposta inflamatória ao bloquear a formação de trombina.

Uma metanálise relatou diminuição da mortalidade com o uso precoce de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em uma população com SDRA não COVID-19.

Finalmente, a heparina pode possuir propriedades antivirais atuando nas proteínas de ligação ao receptor de superfície SARS-CoV-2 e inibindo a ligação viral. [15]

- Todos os pacientes com COVID-19 devem ser submetidos a estudos de coagulação na admissão, em particular: dímero D, tempo de protrombina e contagem de plaquetas.
- Devido à possibilidade de os pacientes desenvolverem coagulopatia posteriormente no curso hospitalar, medições seriais de rotina de estudos de coagulação devem ser realizadas em todos os pacientes com COVID-19
- Todos os pacientes com COVID-19 devem ser submetidos a doses profiláticas de anticoagulação, preferencialmente com HBPM, a menos que haja contraindicação
- A anticoagulação terapêutica deve ser fortemente considerada em pacientes com alto risco de coagulopatia.

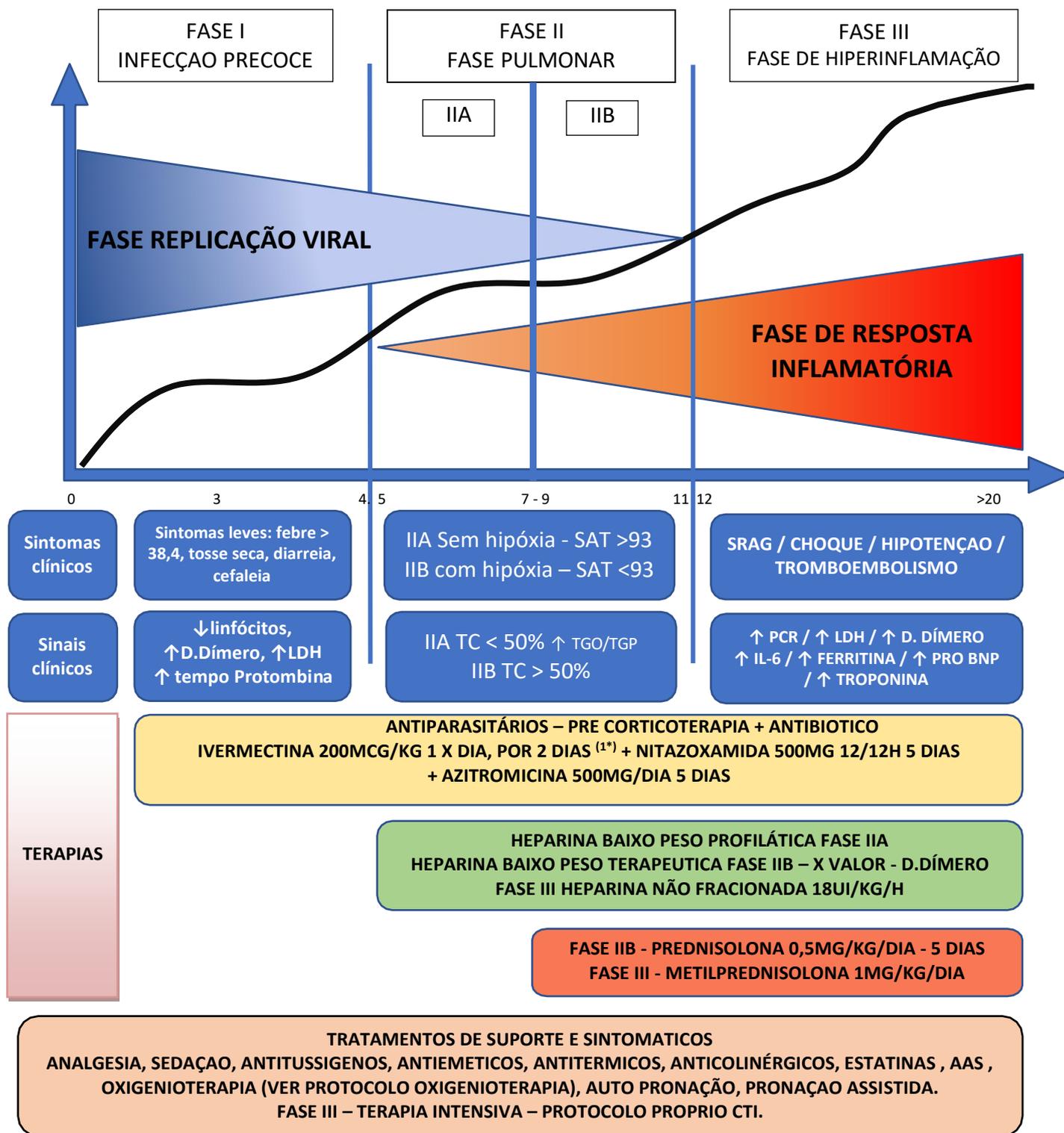
A aspirina deve ser considerada em casos com troponina elevada e disfunção cardíaca. [15]

SINTOMAS TÍPICOS		
SINTOMAS MAIS COMUNS	SINTOMAS MENOS COMUNS	
<ul style="list-style-type: none"> • Febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) -88-99% • Tosse – 59-68% • Dispneia – 19-31% • Mialgia – 15-35% • Fadiga – 38-70% • Anosmia ou hiposmia 19% 	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia 40% • Produção de escarro 27-34% • Dor de garganta 5% • Confusão 9% • Dor de cabeça 13,6% • Dor no peito – 3,8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptise • Diarreia 2,8% • Náusea/vômito 1% • Dor abdominal 4% • Congestão conjuntival • Congestão nasal 4,8%

FATORES DE RISCO		
Tabela 2: FATORES DE RISCO PARA FORMAS GRAVES DE COVID-19		
Epidemiológico – Categoria 1	Sinais Vitais – Categoria 2	Laboratório – Categoria 3
Idade > 55 anos	Freq. respiratória > 24irpm	D-dímero > 1000
Doença pulmonar previa	Freq. cardíaca > 125 bpm	CPK > 2 x normal
Doença renal crônica	SpO2 < 90% no ar ambiente	PCR > 100
DM - HGB glicada > 7,6%		LDH > 245 U/L
Histórico de hipertensão		Troponina elevada
Doença cardiovascular		linfócitos totais < 0,8
Uso de imunobiológicos		Ferritina > 300 ug/L
transplante ou imunossupressão		
HIV (independentemente CD4)		

CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO	
CRITÉRIOS INTERNAÇÃO EM CTI	INTERNAÇÃO EM ENFERMARIA
<ul style="list-style-type: none"> • ESTÁGIO 2B – ESTÁGIO 3 • qSOFA ≥ 2 • qSOFA=1 e SATO2 $\leq 92\%$ • Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva • Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 92% • Hipotensão (PAM < 65 mmHg / PAS < 90 mmHg) • Frequência respiratória > 30 irpm persistente • Rebaixamento do nível de consciência 	<ul style="list-style-type: none"> • ESTÁGIO 2A , ESTÁGIO 2B • qSOFA= 1 • Saturação < 92% em ar ambiente • Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem <p>Critérios avaliados para calcular qSOFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória > 22 irpm (1 ponto) • Pressão arterial sistólica < 100 mmHg (1 ponto) • Alteração do nível de consciência (1 ponto)

FASES, SINAIS, SINTOMAS E TRATAMENTO DA COVID-19

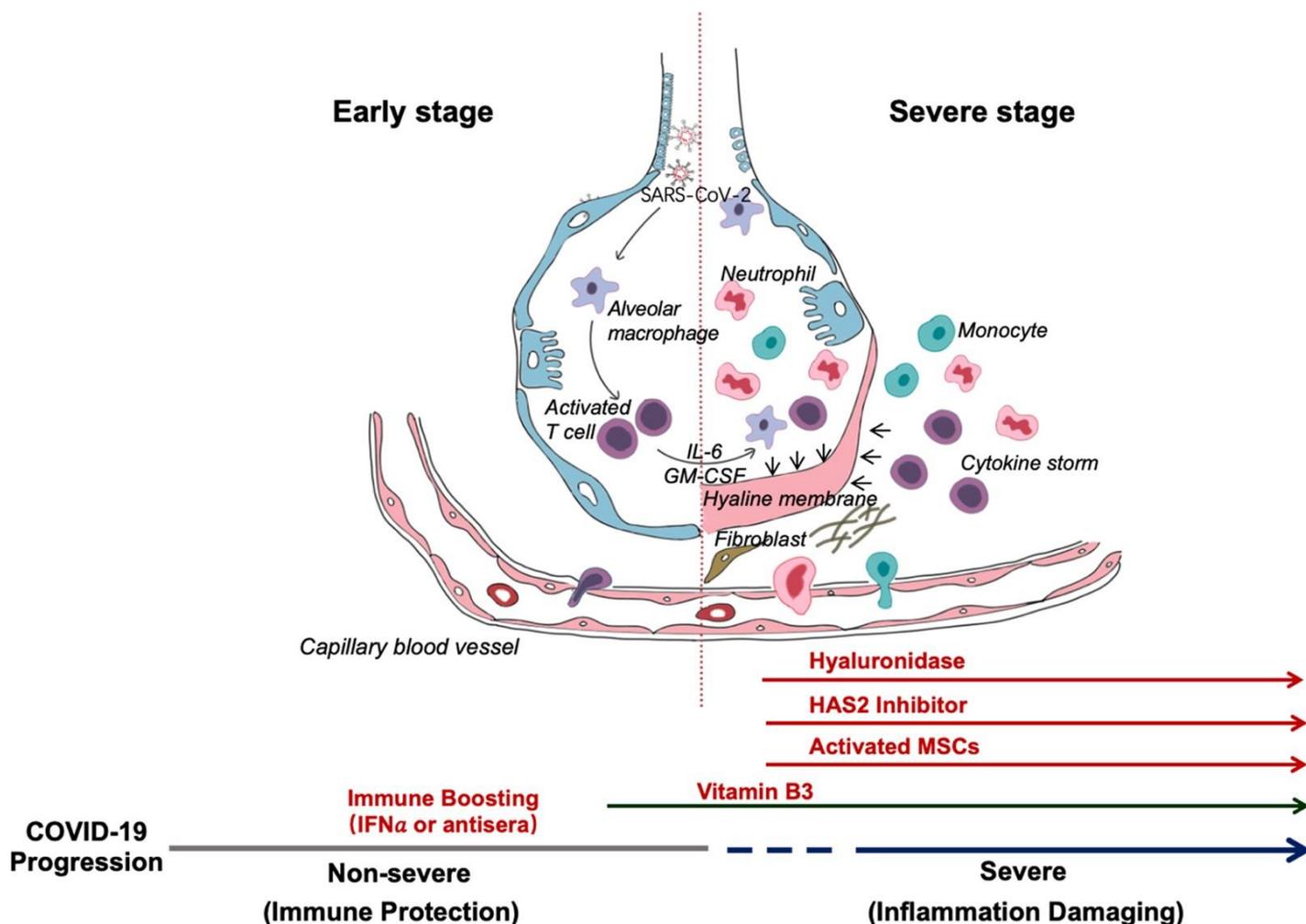


FONTE: Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012 - TRADUZIDO E ADAPTADO POR JMRA – HUGG/UNIRIO

1*- Pelo fato de o Brasil ser considerado uma região endêmica para strongyloides, está indicada a realização de profilaxia com ivermectina na dose de 200 mcg/kg/dia por 2 dias consecutivos, antes do início de um curso de corticoide com dose equivalente a prednisona 20 mg/dia ou maior.

Referência : Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):458-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430846/>

PNEUMONIA NA COVID-19 – PROTEÇÃO IMUNE X RESPOSTA INFLAMATÓRIA



Após um período de incubação, o vírus COVID-19 invasor causa sintomas não graves e provoca respostas imunes protetoras. A eliminação bem-sucedida da infecção depende do estado de saúde e do HLA do indivíduo infectado. Nesse período, estratégias para impulsionar a resposta imune podem ser aplicadas. Se o estado geral de saúde e o HLA do indivíduo infectado não eliminarem o vírus, o paciente entra em estágio grave, quando ocorre forte resposta inflamatória prejudicial, especialmente nos pulmões.

FONTE: [COVID-19 infection: the perspectives on immune responses, Cell Death & Differentiation](#) volume 27, pages1451–1454(2020)

RECOMENDAÇÕES DO CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL

Sugerimos o uso de corticosteróides em pacientes com doença coronavírus grave 2019 (COVID-19) e síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS) (recomendação fraca).

- O agente, a dose e a duração do corticosteroide variaram nos ensaios controlados randomizados relevantes. Metilprednisolona 40 mg por via intravenosa durante 10 dias representa 1 regime razoável usado por médicos de cuidados críticos em nosso painel.

Sugerimos não usar corticosteróides em pacientes com COVID grave-19 que não tenham ARDS (recomendação fraca).

- Se os médicos optarem por usar corticosteróides em pacientes que não têm ARDS, doses mais baixas de corticosteróides por períodos curtos podem reduzir a probabilidade de toxicidade.

Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence- based guideline *CMAJ* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200648; early-released April 29, 2020

COVID 19: MORTE POR HIPERINFLAMAÇÃO VIRAL

tecido adiposo é preenchido por várias células imunes, incluindo células T e macrófagos

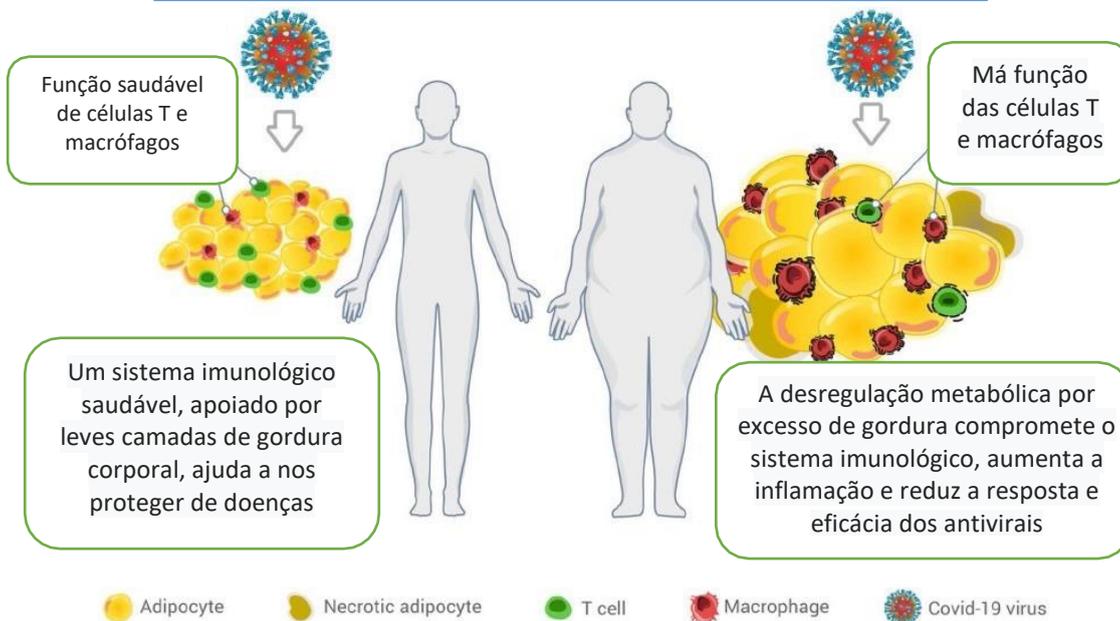


Figura 2. Ilustração do potencial aumento do risco de morte por hiperinflamação viral em hospedeiros com excesso de gordura. O excesso de tecido adiposo promove a inflamação sistêmica e é caracterizado pela infiltração e ativação de células imunes que secretam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas, adipocinas e quimiocinas, que secretam moléculas pró-inflamatórias adicionais. Além das células T e macrófagos, essas células imunológicas também incluem neutrófilos, células B1 e B2, células NK e células linfóides inatas (11).

The Perfect Storm: Coronavirus (Covid-19) Pandemic Meets Overfat Pandemic, Public Health, 23 April 2020
| <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135> - traduzido e adaptado JMRA – HUGG-UNIRIO 17/05/2020

EXAMES LABORATORIAIS

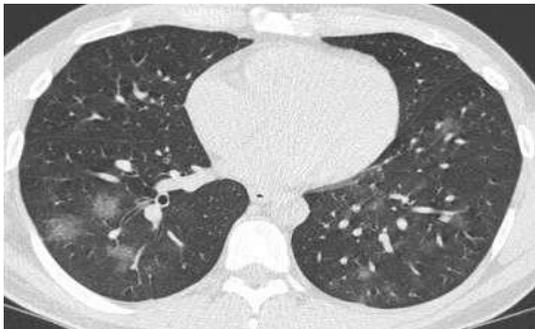
- **Hemograma:** Normal ou discreta leucopenia e linfopenia* 70%, plaquetas no limite inferior da normalidade.
- **PCR:** elevado > 100 em 77% dos casos
- **Enzimas hepáticas:** levemente elevadas em 22% dos casos
- **Função renal:** alterada em 1,6%, piora também, está associada a pior prognóstico
- **Dímero-D:** elevado em 50% dos casos. TEP está associado a pior prognóstico.
- **Tempo de Protrombina:** alterado em 58%
- **LDH** elevado em 39,9% - **Triglicérides.** Elevados (está associada a pior prognóstico)
- **Eletrólitos:** não referida alterações significativas no início da doença.
- **Ferritina / LDH:** também servem de marcadores inflamatórios em casos de deterioração clínica.
- **CK, CKmb e Troponina:** ↑enzimas cardíacas por miocardite, acompanhar evolução enzimática.

TOMOGRAFIA DE TÓRAX:

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

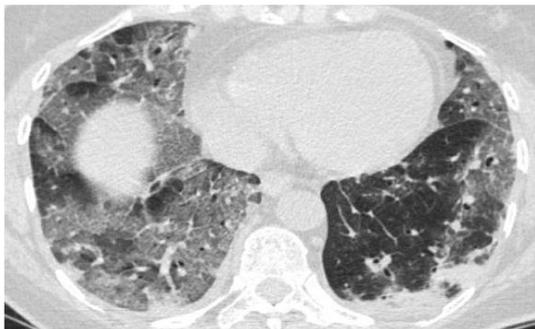
FASES DA DOENÇA (TC DE TÓRAX)

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



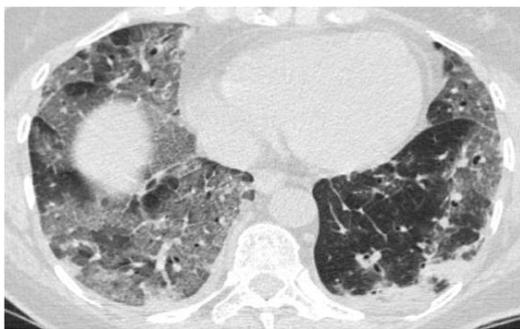
PADRÃO VIDRO FOSCO (Manifestação precoce da doença)

- 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)

RESPOSTA IMUNE TROMBÓTICA ASSOCIADA COVID-19 (RITAC)

O uso de anticorpos antivirais semelhantes a nucleotídeos, como o Remdesivir ou os anticorpos monoclonais Anti IL-6, como o Tocilizumab, será dificultado pelo alto custo e indisponibilidade.

Observou-se que os pacientes com Covid-19 que são evoluem com a Síndrome de Ativação de Macrófagos (SAM). Muitos de desses, jovens ou aparentemente saudáveis com desfecho fatal, esta situação não pode ser explicada por um estado de imunodeficiência, pelo contrário, eles parecem ter tido uma reação exagerada da resposta imune responsável por esse final.

Na fisiopatologia do SAM, observa-se:

- Proliferação descontrolada de células T.
- Ativação excessiva de macrófagos.
- Hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias, citocinas IL-1 IL, IL-6, fator interleucina de necrose de interferon e tumor (TNF). (1)

Entendemos o diagnóstico precoce é essencial para diminuir a mortalidade. Parâmetros laboratoriais como a hiperferritinemia, e D.Dímero elevado indica presença dessa resposta imune exagerada. Sugerindo sua medição em todos os pacientes na fase II.

Ativação patológica da trombina é encontrada, observando múltiplos episódios trombóticos que vão desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar até episódios de coagulação intravascular disseminada (DCI). Sendo a principal causa da morte. O de parâmetro laboratorial mais adequado para reconhecer este estado trombótico é a elevação do DIMERO D.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE RITAC:

Paciente com infecção confirmada de Covid-19, **sintomas respiratórios** associado a um dos Critérios:

1. Dímero D: > 1.000 ng/mL
2. Ferritina >500 ng/mL
3. Dispneia de rápida Progressão
4. Hipoxemia refrataria
5. Fenômenos trombóticos
6. Choque

TROMBOPROFILAXIA E ANTICOAGULAÇÃO NA INFECÇÃO POR COVID-19

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR X D-DÍMERO

<1000	<100kg	Enoxaparina 40mg sub cutânea 1 x ao dia
	100-150kg	Enoxaparina 40mg sub cutânea de 12/12h
	>150kg	Enoxaparina 60mg sub cutânea de 12/12h
1000-3000	<100kg	Enoxaparina 40mg sub cutânea de 12/12h
	100-150kg	Enoxaparina 80mg sub cutânea de 12/12h
	>150kg	Enoxaparina 120mg sub cutânea de 12/12h
>3000	<100kg	Heparina não fracionada 18UI/kg/h – ajustar conforme TTPa a cada 6h.

Uma característica marcante da infecção por COVID-19 é a resposta de fase aguda (RFA). Vários fatores pró-coagulantes são reagentes de fase aguda positiva: Fator VIII, VWF, Fibrinogênio e RFA estão associados a um risco aumentado de trombose. O fibrinogênio é frequentemente e significativamente elevado nos pacientes COVID-19.

O local da formação de trombina e fibrina parece ser os pulmões, com base em dados post-mortem limitados e observações clínicas de tomografias computadorizadas e parâmetros de ventilação (incompatibilidade de V/Q). Alguns pacientes têm embolia pulmonar, mas em outros presume-se ser trombos microvasculares.

FATORES DE RISCO PARA SANGRAMENTO

Idade > 65 anos Idade > 75 anos Sangramento anterior Câncer Câncer metastático Insuficiência renal	Insuficiência hepática Trombocitopenia Avc prévio Diabetes Anemia Plaqueta de antiagregação	Mal controle anticoagulante Morbidade e capacidade funcional reduzida Cirurgia recente Quedas frequentes Abuso de álcool Anti-inflamatório não esteroides
<i>Risco absoluto estimado de hemorragia grave após os primeiros 3 meses</i>		
<i>Baixo risco (0 fator de risco)</i>	<i>Risco moderado (1 fator de risco)</i>	<i>Alto risco (≥2 risco fatores)</i>
0,8%	1,6%	>6,5%

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA REATIVA

- HSCORE + 169

	Valor	score	Valor	Score	Valor	score
Imunodepressão conhecida	Sim	18	Não	0		
Temperatura (C)	< 38,4	0	38,4–39,4	33	>39,4	49
Hepatomegalia	Sim	23	Não	0		
Esplenomegalia	Sim	23	Não	0		
hemoglobina	< 9,2	10	>9,2	0		
Leucócitos	< 5.000	10	>5.000	0		
Plaquetas	<110.000	10	>110.000	0		
Ferritina	< 2000	0	2000–6000	35	>6.000	50
↑ Triglicerídeos	< 132	0	132 - 354	44	>354	64
↓ Fibrinogênio	< 250	30	>250	0		
↑TGO / TGP	<30	0	>30	19		
Hemofagocitose MO	Sim	35	Não	0		

Acima de 150 pontos a probabilidade da SHLH é de 50% e 200 pontos de 90% -

Evidências sugerem que um subgrupo de pacientes com formas graves da COVID-19 pode desenvolver uma síndrome de tempestade de citocinas. A linfocitose hemofagocítica secundária (secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis ou sHLH) é uma síndrome hiperinflamatória sub-reconhecida, caracterizada por uma hipercitoquinemia, fulminante e fatal, que geralmente cursa com insuficiência e disfunção de vários órgãos. Nos adultos, a sHLH é mais comumente desencadeada por infecções virais.

As suas características principais incluem febre incessante, citopenias e hiperferritinemia; envolvimento pulmonar (incluindo SARA), está ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes acometidos.

Um perfil de citocinas semelhante à sHLH está associada à gravidade da doença COVID-19, caracterizada por aumento da IL-2, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzível por interferon- γ , TNF- α e outros.

Em um estudo retrospectivo e multicêntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 em Wuhan, China, elevações de ferritina (média de 1297,6 ng/ml em não sobreviventes vs 614,0 ng/ml em sobreviventes; $p < 0,001$) e de IL-6 ($p < 0,0001$) sugerem que, em parte, a mortalidade pode ser causada por hiperinflamação durante uma fase subsequente da afecção.

Assim recomenda-se que os pacientes com COVID-19 grave devem ser rastreados para hiperinflamação usando marcadores laboratoriais (por exemplo, aumento da ferritina, contagem decrescente de plaquetas ou aumento da proteína C-reativa, PCR).

Pode-se utilizar o HScore (acessível em <http://saintantoine.aphp.fr/score/>) para identificar o subgrupo de pacientes para os quais a imunossupressão e, eventualmente, a administração de esteroides possa contribuir na atenuação deste processo e reduzir a mortalidade.

EXAMES DIAGNOSTICOS

EXAMES SOROLOGICOS SARS – COV -2 RNA RT-PCR E ANTICORPOS IGM E IGG

ASSINTOMÁTICO

SINTOMÁTICO

INÍCIO DE RECUPERAÇÃO

CURA

IGG ANTICORPO

IGM ANTICORPOS

SARS – COV -2 RNA E ANTÍGENOS (RT-PCR)

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36
DIAS DE EVOLUÇÃO

TRATAMENTO COVID 19. FASE I, 2ª E 2B

Na fase 1 – REPLICACAO VIRAL (3 a 6 dia de sintomas) – tratamento Ambulatorial

- (Ivermectina 200mcg/kg 1 x dia por 2 dias ou Nitazoxanida 500mg 12/12h 3 a 5 dias)^{1*} + Azitromicina 500mg 1/dia 5 dias)

Fase 2A - INÍCIO DA FASE INFLAMATÓRIA(6 a 9 dias de sintomas) – Tratamento Ambulatorial

- Corticoterapia (Prednisolona 40mg 1 x dia, ou metilprednisolona 1mg/kg/dia) 5 dias
- Heparina profilática (ver quadro de anticoagulação) – 5 dias
- Auto pronação

Fase 2B - FASE INFLAMATÓRIA (após 10 dias de sintomas) internação hospitalar,

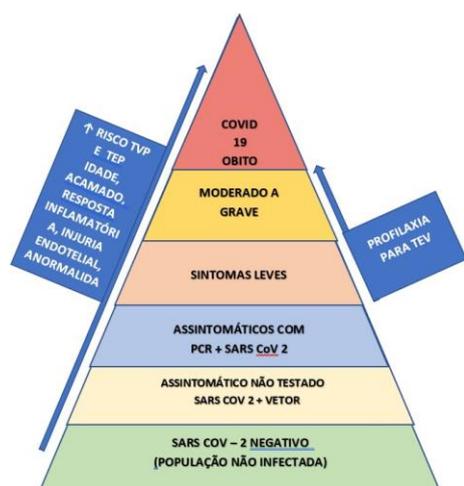
- Oxigenioterapia (ver protocolo de oxigenioterapia)
- Anticoagulação plena, (ver quadro de anticoagulação)
- Corticoide dose otimizada
- Antibióticos a critério clínico.
- Pronação ativa

1*- Pelo fato de o Brasil ser considerado uma região endêmica para strongyloides, está indicada a realização de profilaxia com ivermectina na dose de 200 mcg/kg/dia por 2 dias consecutivos, antes do início de um curso de corticoide com dose equivalente a prednisona 20 mg/dia ou maior

Referência : Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis. 2012 Aug;25(4):458-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430846/>

TRATAMENTO DE SUPORTE E SINTOMATICOS

- Analgesia, antitérmicos (Dipirona e Paracetamol)
- Antitussígenos e expectorante
- Proteção gástrica (bloqueador bomba de prótons)
- Antieméticos
- Anticolinérgicos (ex. brometo de ipratrópio).
- Estatinas
- Ácido acetil salicílico (portadores de coronariopatias)



ELABORADO POR:

JOÃO MARCELO RAMALHO ALVES

CRM: 52.64753-5. SIAPE 1363902

CHEFE DE DIVISAO MÉDICA

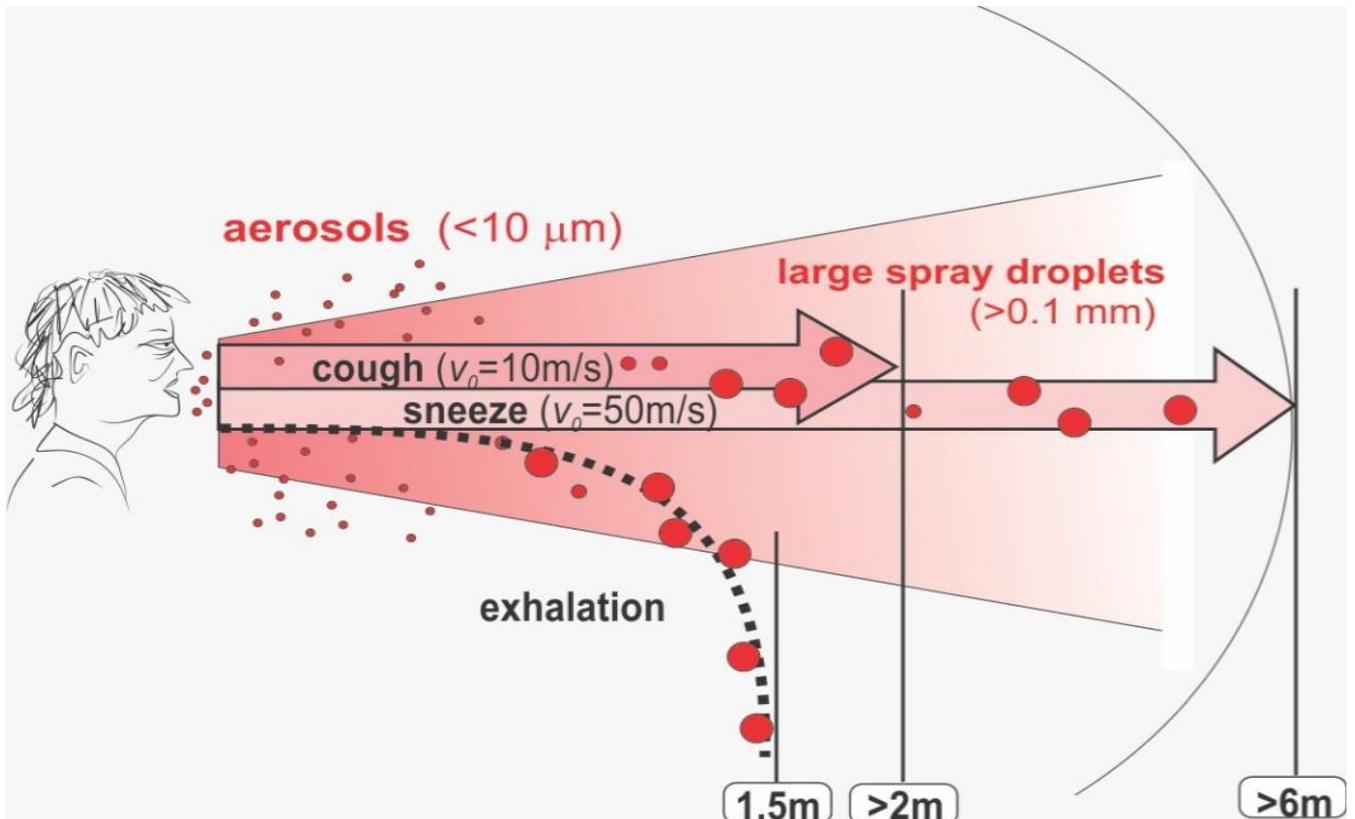
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREÉ E GUINLEV – UNIRIO

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

FLUXO DE SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO - IOT



PORQUE DEVO USAR MÁSCARA CONSTANTEMENTE.



- PARTÍCULAS DO VÍRUS PODE FICAR POR ATÉ 3 HORAS EM SUSPENSÃO NO AR EM AMBIENTES SEM VENTILAÇÃO.
- ATÉ 1,5 METROS É POSSÍVEL CONTAMINAR APENAS PELA RESPIRAÇÃO OU FALA.
- A TOSSE PROJETA PARTÍCULAS DE VÍRUS A POUCO MAIS DE 2 METROS.
- O ESPIRRO PODE PROJETER GOTÍCULAS E PARTÍCULAS COM VÍRUS A 6 METROS DE DISTÂNCIA.

PROTOCOLO PARA UTILIZAÇÃO DE EPIs
Quadro 01 - Recomendações referentes ao uso de EPI:

CENÁRIO	PESSOA	AÇÃO	TIPO DE EPI
Quarto do paciente suspeito ou confirmado para COVID-19	Profissionais de saúde	Cuidado direto com o paciente	Máscara cirúrgica; Capote/avental impermeável; Luvas de procedimento; Proteção ocular (óculos ou máscara facial); Calçado fechado.
	Profissionais de saúde	Procedimentos que geram aerossóis	Touca ou gorro descartável; Máscara N95 ou FFP2; Capote/avental impermeável; Luvas de procedimento; Proteção ocular; Calçado fechado.
	Profissionais da higienização e limpeza	Entrada no quarto	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica; Capote resistente a líquidos; Luvas de trabalho pesado; Proteção ocular (se houver risco de respingo de materiais orgânicos ou químicos); Botas ou calçado fechado.
	Visitantes** (Somente nos casos de extrema necessidade)	Entrada no quarto	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica (paciente em ar ambiente) ou Máscara N95 ou similar (pacientes em suporte ventilatório); Capote impermeável; Luvas de procedimento.
Outras áreas com trânsito de pacientes (pátios corredores)	Todos os funcionários, incluindo profissionais da saúde	Qualquer uma não envolvendo contato com o paciente de suspeito ou confirmado para COVID-19	Sem EPI requerido
Acolhimento e classificação de risco	Profissionais da saúde e controlador de acesso	Acolhimento/ rastreamento preliminar sem envolver contato direto	Distância espacial de pelo menos 1 metro; Máscara cirúrgica; Calçado fechado.
	Profissionais da saúde, inclusive maqueiro	Classificação de risco de pacientes sintomáticos respiratórios	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica; Capote impermeável; Luvas de procedimento; Proteção ocular (óculos ou máscara facial); Calçado fechado
	Profissionais da saúde, inclusive maqueiro	Classificação de risco/ pacientes sem sintomas respiratórios	Sem EPI requerido
	Paciente com sintomas respiratórios	Qualquer	Distância espacial de pelo menos 1 metro; Máscara cirúrgica se tolerado
	Paciente sem sintomas respiratórios	Qualquer	Sem EPI requerido
Laboratório	Técnico de laboratório	Manipulação de amostras respiratórias	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica; Capote impermeável; Luvas de procedimento; Proteção ocular; Calçado fechado.
Áreas administrativas	Todos os funcionários, incluindo profissionais da saúde	Tarefas administrativas sem contato com pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19	Sem EPI requerido
	Todos os funcionários (auxiliar administrativo do registro)	Contato direto com o paciente	Distância espacial de pelo menos 1 metro; Máscara cirúrgica; Calçado fechado.
Sala de consultas	Profissionais de saúde	Exame físico de pacientes com sintomas respiratórios	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica; Capote descartável; Luvas de procedimento; Proteção ocular; Calçado fechado.
	Profissionais de saúde	Exame físico de pacientes sem sintomas respiratórios	EPI de acordo com precauções padrão e avaliações de risco
	Paciente com sintomas respiratórios	Qualquer tipo	Máscara cirúrgica se tolerado
	Paciente sem sintomas respiratórios	Qualquer	Sem EPI requerido
	Profissionais da higiene e limpeza	Depois e entre consultas de pacientes com sintomas respiratórios	Touca ou gorro descartável; Máscara cirúrgica; Capote impermeável; Luvas de trabalho pesado; Proteção ocular (se houver risco de respingo de materiais orgânicos ou químicos); Botas ou calçado fechado.
Sala de espera	Pacientes com sintomas respiratórios	Qualquer	Máscara cirúrgica; Transferência imediata da pessoa para uma sala de isolamento ou área separada distante de outras pessoas. Se não for viável, prover distância de pelo menos 1 metro de outros pacientes.
	Pacientes sem sintomas respiratórios	Qualquer	Sem EPI requerido

Fonte:

DIÁRIO OFICIAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, ANO XLVI Nº 059 – PARTE I, terça-feira 31 de março de 2020, Página 13. SECRETÁRIA DE ESTADO DE SAÚDE – NOTA TÉCNICA – ID-NVTA Nº 13 (COVID-19) NT SES-RJ/SGAIS/ SMQ/ATQ Nº 13 (COVID-19)/2020

FORMULÁRIO DE ATENDIMENTO – TRIAGEM COVID – 19

Nome:					Prontuário:	
DN: / /	Idade:	Sexo: M [] F []	Peso:	Altura:	Gestante: S [] N [] semanas:	
Tel:		CPF:	CNS:		E-mail:	

EXAME FÍSICO

Data: / /	Temp:	PA:	FC:	FR:	HGT:	SAT:
observações:						

SINTOMAS DE COVID -19 INÍCIO DOS SINTOMAS: / /

<input type="checkbox"/> Tosse seca	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> anorexia	<input type="checkbox"/> Cefaleia
<input type="checkbox"/> Tosse produtiva	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Dor de garganta	<input type="checkbox"/> Coriza
<input type="checkbox"/> Falta de ar	<input type="checkbox"/> Fadiga	<input type="checkbox"/> Anosmia/Diguesia	<input type="checkbox"/> Conjuntivite
<input type="checkbox"/> Confusão	<input type="checkbox"/> Tontura	<input type="checkbox"/> Dor no peito	<input type="checkbox"/> Hemoptise
<input type="checkbox"/> Diarreia	<input type="checkbox"/> Náusea / vômito	<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Lesões pele
Dados adicionais:			

FATORES DE RISCO

<input type="checkbox"/> Hipertensão	<input type="checkbox"/> Obesidade	<input type="checkbox"/> Imunossupressão	<input type="checkbox"/> Uso imunobiológicos
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Cardiopatia	<input type="checkbox"/> Pneumopatia crônica	<input type="checkbox"/> Hepatopatia crônica
<input type="checkbox"/> Idade > 60	<input type="checkbox"/> HIV	<input type="checkbox"/> Insuficiência renal	<input type="checkbox"/> Neoplasia
Dados adicionais:			

MEDICAMENTOS USO CRÔNICO

TRATAMENTO COVID

<input type="checkbox"/> Cloroquina	<input type="checkbox"/> Ivermectina	<input type="checkbox"/> Nitazoxamida	<input type="checkbox"/> Azitromicina
<input type="checkbox"/> Corticoide	<input type="checkbox"/> Heparina	<input type="checkbox"/> Dipirona	<input type="checkbox"/> Anti tussígeno
<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> Estatinas	<input type="checkbox"/> Antiemético	<input type="checkbox"/> Sedativos
Dados adicionais:			

FASES DA DOENÇA

<input type="checkbox"/> FASE I 0 a 6 dias – sintomas leves
<input type="checkbox"/> FASE II A 6 a 9 dias – sintomas leves , febre até 38,4°C, saturação > 93%
<input type="checkbox"/> FASE II B 9 a 12 dias – sintomas moderados, febre 38,4 a 39,4°C, dispneia, Saturação < 93%
<input type="checkbox"/> Sinais de SARS <input type="checkbox"/> Esforço respiratório <input type="checkbox"/> FR > 28irpm <input type="checkbox"/> FC > 125bpm <input type="checkbox"/> SAT O ₂ < 93% <input type="checkbox"/> Cianose <input type="checkbox"/> Confusão
Dados adicionais:

EXAMES COMPLEMENTARES

PCR SARS CoV-2 (SWAB)	[]	Data da coleta :	/ /	Resultado:	
Sorologia COVID-19:	[]	Data da coleta :	/ /	Resultado:	IgA: IgM; IgG:
TC Tórax:	/ / :				
ECG:	/ / :				

LABORATÓRIO		DATA: / /	
HGB:	Leuc:	/ / / / / / / / / / /	Plaq: PCR: D Dímero: Ferritina:
TGO:	TGP:	LDH: TAP: INR: PTT: Tropo: G: U: C: Na: k: Ca: Mg:	
Gasometria Arterial:		pH: PaO ₂ : PCO ₂ : HCO ₃ : Lactato: BE: SAT%: PF:	

LABORATÓRIO		DATA: / /	
HGB:	Leuc:	/ / / / / / / / / / /	Plaq: PCR: D Dímero: Ferritina:
TGO:	TGP:	LDH: TAP: INR: PTT: Tropo: G: U: C: Na: k: Ca: Mg:	
Gasometria Arterial:		pH: PaO ₂ : PCO ₂ : HCO ₃ : Lactato: BE: SAT%: PF:	

LABORATÓRIO		DATA: / /	
HGB:	Leuc:	/ / / / / / / / / / /	Plaq: PCR: D Dímero: Ferritina:
TGO:	TGP:	LDH: TAP: INR: PTT: Tropo: G: U: C: Na: k: Ca: Mg:	
Gasometria Arterial:		pH: PaO ₂ : PCO ₂ : HCO ₃ : Lactato: BE: SAT%: PF:	

OBSERVAÇÕES / ANOTAÇÕES

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

1- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

2- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

3- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

4- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

5- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

6- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

7- MONITORIZAÇÃO TELE MEDICINA :	/ /	[] MELHORA	[] INALTERADO	[] PIOR - FR:	FC:	TEMP:

ASSINAR, DATAR E CARIMBAR A CADA ANOTAÇÃO

Referências Bibliográficas

1. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Materials Innovation Factory , University of Liverpool, 51 Oxford Street, medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087130>.this version posted May 6, 2020
2. Nitazoxanide – a potential ally in the treatment of COVID-19 Srivatsan Padmanabhan M.D., Ph.D. *[#], Kavitha Padmanabhan M.Tech (Biotech) St. Joseph Medical Center, Franciscan Health system, Tacoma, WA * corresponding author: email- psrivats@outlook.com
3. Tratamento anticoagulante está associado à diminuição da mortalidade em doença coronavírus grave 2019 pacientes com coagulopatia, NingTang¹, HuanBai¹, XingChen¹, JialeGong¹, DengjuLi², ZiyongSun¹ Afiliações, PMID: 32220112 DOI: 10.1111/jth.14817
4. Previsão de dose para repor nitazoxanide no tratamento SARS-CoV-2 ou quimioprofilaxia medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087130>, Professor Andrew Owen, Departamento de Farmacologia Molecular e Clínica, Fábrica de Inovação de Materiais, Universidade de Liverpool, Reino Unido
5. REPOSICIONAMENTO DE DROGAS NO TRATAMENTO DO COVID-19, Ravella Sai Yamini*, Ravella Sai Bhargavi, Kotha Bhuvaneshwari , Vignan Pharmacy College, vadlamudi, Andhara Pradesh, Índia , Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences, V 9-I 1, 903. março-abril 2020, 2412-2417
6. Antiviral treatment of COVID-19 Turk J Med Sci, (2020) 50: 611-619 © TÜBİTAK doi:10.3906/sag-2004-145 Serap ŞİMŞEK YAVUZ *II, Serhat¹, ÜNAL²IIDepartment of Infectious Disease and Clinical, Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey
7. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, Ning Tang et A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 18, Issue 5, First published: 27 March 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
8. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans, Sharon E. Fox, Department of Pathology, LSU Health Sciences Center, New Orleans, m medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
9. Proposta de tratamento farmacológico imunomodulador para casos internados com SARS-CoV-2 – versão 30/03/2020 (Versão número 2) Dr. Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira Prof. Dr. Paulo Louzada Júnior, *Disciplina de Reumatologia – HC – FMRP – USP*
10. Helms J et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* (2020); DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
11. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, Last updated on 21 April 2020. © The European Society of Cardiology 2020
12. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? , Luciano Gattinoni, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Medical University of Göttingen, Robert-Koch Straße 40, 37075 Göttingen, Germany, *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
13. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC) , Dr. Mauricio Esteban Gauna – Dr. Juan Luis Bernava
14. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27. pii: blood.2020060000. doi: 10.1182/blood.2020060000. *Connors JM¹, Levy JH²*. 1-Harvard Medical School, United States., 2- Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, United States. Copyright © 2020 American Society of Hematology.
15. COAGULOPATHY IN COVID-19: REVIEW AND RECOMMENDATIONS Brandon M. Parker MD, Valerie J. Hart DO, Rishi Rattan MD FACS Division of Trauma Surgery & Surgical Critical Care DeWitt Daughtry Family Department of Surgery, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami Contact: rrattan@miami.edu Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19 , Jecko ThachiL et al. *Department of Haematology, Manchester University Hospitals, Manchester, UK* , JTH, Accepted: 17 April 2020, © 2020 International Society on Thrombosis and Haemostasis ,DOI: 10.1111/jth.14866
16. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation - Alexander D. Makatsariya(Sechenov University-RUSSIA), Kristina N. Grigorieva(Medical Center» LLC- RUSSIA), Marat A. Mingalimov (Medicine Sorbonne University-FRANCE),Viktoria O. Bitsadze(Rue de la Chine, FRANCE), Jamilya Kh. Khizroeva(City Clinical Hospital -RUSSIA), Maria V. Tretyakova(City Clinical Hospital-RUSSIA), Ismail Elalamy(Sadovaya-Triumfalnaya -RUSSIA), Andrey S. Shkoda(Lapino Clinic Hospital- Russia),- DOI: 10.17749/2313-7347.132
17. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19- Litao Zhang, Xinsheng Yan, Qingkun Fan , Haiyan Liu , Xintian Liu , Zejin Liu , Zhenlu Zhang - First published: 19 April 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
18. Covid-19 and the Digestive System, *Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong*, Wong Sunny (Orcid ID: 0000-0002-3354-9310)
19. Anticoagulation in the setting of COVID-19 – an interim guidance April 2020 , Nyu Langone Health
20. wenzhong, liu; hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>
21. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia, *Cardiopulmonary Imaging • Original Research, AJR* 2020; 215:1–6 ISSN-L 0361–803X/20/2152–1 © American Roentgen Ray Society
22. Scientists are quickly piecing together how the new coronavirus operates, where it came from and what it might do next — but pressing questions remain. By David Cyranoski, *Nature | Vol581 | 7May2020*
23. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin, *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>
24. Heparin therapy improving hypoxia in COVID 19 patients a case series.
25. CRITICAL CARE Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? COVID-19, Acute respiratory distress syndrome, Berlin criteria Li e Ma *Critical Care* (2020) 24:198 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
26. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) , A Review, n James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD *JAMA* Published online April 13, 2020 , Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by Roberto Ferreira on 04/13/2020
27. Mild or Moderate Covid-19, *The new england journal of medicine* This article was published on April 24, 2020, at [NEJM.org](https://www.nejm.org/) . , DOI: 10.1056/NEJMcpc2009249 , Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

ELABORADO EM 18/05/2020 – 3ª VERSÃO 21/05/2020

POR: JOÃO MARCELO RAMALHO ALVES

CRM: 52.64753-5. SIAPE 1363902

CHEFE DE DIVISÃO MÉDICA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉ E GUINLEV – UNIRIO

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH