

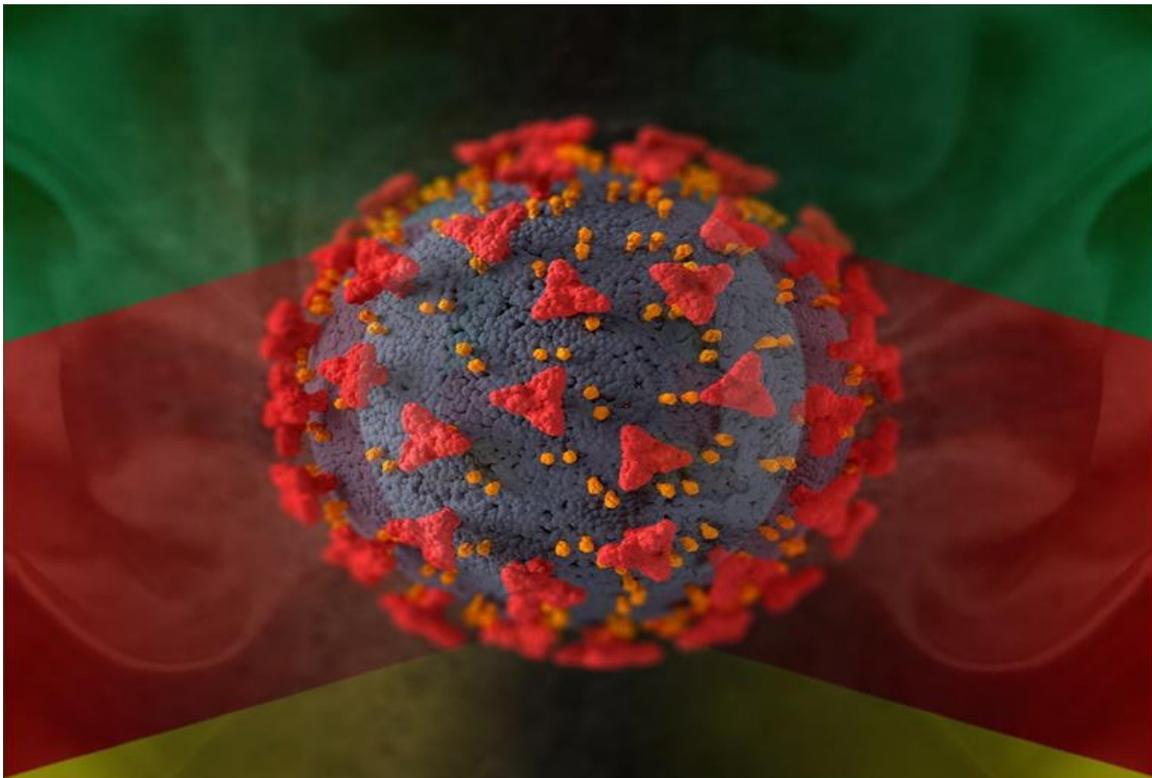
RIO GRANDE DO SUL
JUNHO DE 2020



OPÇÃO MÉDICA NO TRATAMENTO PRECOCE: RECOMENDAÇÃO GRUPO COVID-19 RS. TRATAMENTO POR FASES

VERSÃO 02

Disclaimer: “Esta recomendação não é um documento oficial do Governo do Estado do Rio Grande do Sul. É uma RECOMENDAÇÃO elaborada espontaneamente por um grupo de médicos voluntários que compilaram experiências e diferentes evidências de literatura, para a elaboração da mesma. Não se propõe a ser um guia obrigatório para o tratamento da doença, são simples referências para o médico que necessitar maior orientação em relação ao tratamento da COVID-19”



OPÇÃO MÉDICA NO TRATAMENTO PRECOCE: RECOMENDAÇÃO GRUPO COVID-19 RS. TRATAMENTO POR FASES

“Esta obra é um compilado de condutas e protocolos empregados em diversos serviços. O Comitê Organizador e Consultivo não tem autoria sobre os esquemas propostos, apenas a intenção de organizar em um único instrumento as condutas que melhores se adequam ao cenário do Rio Grande do Sul”.

Comitê Organizador

“ Quando, do diagnóstico aos métodos terapêuticos, não há eficácia no tratamento, o médico, com o consentimento do paciente, deve estar livre para usar métodos não comprovados ou novas medidas: diagnósticas, profiláticas, e terapêuticas, caso estas sejam uma promessa de vida, o restabelecimento da saúde ou o alívio de um sofrimento. (Declaração de Helsinki – paragrafo 2 – 1962)

CONSIDERANDO:

- O aumento dos números de casos da COVID-19 em nosso estado;
- A Fisiopatogenia da COVID-19;
- Que a COVID-19 possui 3 fases propostas por SIDDIQUI *et.al.*, e apresenta opções terapêuticas;
- Que estamos entrando em meses onde invariavelmente há um aumento exponencial do número de casos de síndromes respiratórias em nosso Estado;
- Que em cidades como Belém (PA), Teresina e Floriano (PI), Fortaleza (CE), Porto Feliz (SP), Macapá (AP) bem como Madri (Espanha, entre outras, tiveram resultados observados de que o tratamento por fases modificou todo o cenário no combate a esta doença;
- O isolamento e distanciamento social por si só não é capaz de resolver a disseminação como já evidenciado na Europa;
- O protocolo de tratamento por fases ajuda a esvaziar as UTIs e diminuir a necessidade e o tempo de internação, amenizando o curso da doença;
- O protocolo de tratamento por fases cria a possibilidade de, se necessário, condução dos casos em domicílio;
- O protocolo Estadual por bandeiras leva em consideração número de leitos e infectados;
- O manejo terapêutico proposto tenta evitar o colapso do sistema de saúde permitindo o tratamento de doenças tão ou mais importantes que a COVID-19 e contempla um protocolo de quimioprofilaxia para profissionais da saúde.

Introdução :

- A infecção pelo SARS-COV-2 foi relatada inicialmente na província de Wuhan na China em dezembro de 2019 e rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS).
- Cerca de 35% dos pacientes evolui de forma assintomática e a maioria apresentando uma doença considerada leve; entretanto, baseado nos dados da China, cerca de 20% dos pacientes desenvolvem doença grave, sobretudo os idosos com comorbidades; uma minoria evolui com insuficiência respiratória, choque séptico e falência sistêmica de múltiplos órgãos, com taxa de letalidade de 4% entre os afetados ou mais (chegando no dia de hoje em países como Itália à 14% e Bélgica 15%). Evidências oriundas de dados sorológicos atuais, no entanto, sugerem que a letalidade real deve ser bem menor. Em uma revisão sistemática recente, por exemplo, a letalidade média foi de 0,26% dependendo da região e da vulnerabilidade da população afetada.
- Em virtude da alta taxa de transmissibilidade do vírus, um grande número de pessoas é acometido ao mesmo tempo, levando ao colapso de vários sistemas de saúde no mundo, sobretudo leitos de terapia intensiva.

Introdução :

- No Brasil, o primeiro caso de infecção por COVID-19 foi diagnosticado no final de janeiro de 2020. A doença rapidamente se espalhou pelo país levando ao colapso do sistema de saúde em alguns Estados.
- No dia 16/06/2020, já havíamos ultrapassado 934 mil casos confirmados com mais de 45 mil óbitos pela COVID-19. Levando-se em consideração o que ocorreu em todo o mundo, medidas urgentes precisam ser adotadas para mitigar o colapso no sistema de saúde. Entre estas medidas estão isolamento e distanciamento social, uso de máscaras por toda a população, medidas de higienização das mãos, etiqueta respiratória e adoção de estratégias terapêuticas eficientes relatadas - embora não publicadas em periódicos por revisão independente pelos pares - por quem já esteve no front da epidemia para diminuir a necessidade de leitos de terapia intensiva.
- A médica brasileira Marina Bucar Barjud que trabalha em Madri (Espanha – Hospital HM Puerta del Sur) disponibilizou os protocolos de atendimento COVID-19 de alguns hospitais daquela cidade, onde se observou que a utilização de metilprednisolona em forma de pulsoterapia na fase precoce de inflamação da COVID-19 (Fase 2A e 2B) diminuiu a necessidade e tempo de permanência em Hospital e UTI.
- Também foi comprovado nos resultados preliminares pelo grupo Recovery de Oxford, em 16.06, que nos pacientes que necessitavam oxigenioterapia, a administração de corticoide diminuiu a mortalidade em pacientes em VM, além de diminuir o tempo de internação de 9 para 4 dias.

Introdução :

- O distanciamento proposto, independente do caráter de isolamento, é uma tentativa de contenção da propagação do vírus, porém promove paralisia nas atividades econômicas, o que já se provou ser danoso à saúde da população.
- As opções terapêuticas descritas a seguir visam contribuir para uma maior flexibilização e evitar o colapso no sistema de saúde, principalmente em relação à disponibilidade de leitos de UTI. Isso já se verificou pela experiência vivida por colegas médicos tanto na Espanha e Itália, como nos estados do norte e nordeste do Brasil.
- Acreditamos que o Estado do Rio Grande do Sul não consiga escapar da carência de leitos apenas com o distanciamento, porém tem chances de evitar essa escassez e de iniciar a retomada de suas atividades econômicas se acolher a proposta que segue como mais uma ferramenta no combate à COVID-19.

OBJETIVO GERAL :

- Estabelecer o manejo clínico farmacológico oportuno de casos suspeitos ou confirmados de infecção humana pelo Novo Coronavírus (COVID-19) no âmbito do Estado do Rio Grande do Sul. Não se destina a substituir o julgamento clínico ou a consulta de especialistas, mas a fortalecer o gerenciamento clínico desses pacientes e fornecer orientações atualizadas.

**“As medidas aqui elencadas foram discutidas e estabelecidas em conjunto por profissionais de vários estados porque já passaram por quadro de colapso da saúde pública e privada e têm evidências reais de que o tratamento por fases e bem estabelecido diminui os pacientes em fase 2B e 3, com isso diminuindo a necessidade de internação e suporte de UTI” .*

OBJETIVO ESPECÍFICOS :

- Auxiliar as secretarias municipais de saúde a identificar as fases da COVID-19, proporcionando melhor ordenamento para o tratamento da população;
 - Facilitar a gestão de leitos, principalmente os de terapia intensiva, evitando assim o colapso do sistema de saúde;
 - Colaborar com o Governo do Estado do Rio Grande do Sul e os gestores de saúde para uma retomada econômica;
- * ***“A presente proposta de tratamento para COVID-19 RS não desconsidera os cuidados de proteção individual (máscaras faciais, limpeza das mãos), isolamento de grupos de risco e dos pacientes sintomáticos, que fazem parte do processo de controle da propagação da doença”.***

Fisiopatogênia do Sars-Corv-2 (COVID-19)

Teoria mais aceita: vírus RNA infecta nossas células através dos receptores da ECA2. O vírus inibe a Angiotensina2, impedindo a formação da angiotensina17 que é um potente vasodilatador do corpo, inibindo o mecanismo de vasodilatação protetor do nosso organismo, diminuindo a produção de óxido nítrico e aumentando o estresse oxidativo, evidenciando o agravamento dos sintomas em quem é mais oxidado. Todos os sistemas que tem ECA2 podem apresentar sintomas de Covid:

-Tronco Cerebral:

- núcleo ambíguo (perda da capacidade de aumentar a FC na vigência de febre, FR na dispneia, perda da sensação de dispneia). Então, paciente que não tenha taquipneia ou taquicardia, não significa que não esteja grave.

- núcleo solitário: agnosmia

-Córtex cerebral: cefaleia intensa que não cede ao uso de analgésicos, convulsão.

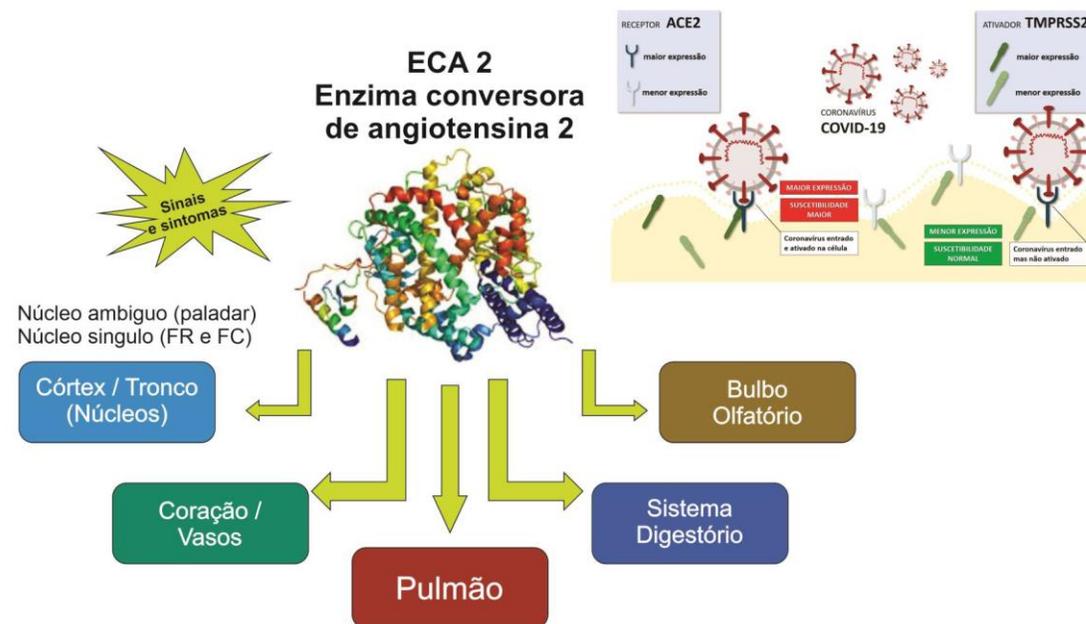
-Bulbo Olfatório: anosmia.

-Pulmão: insuficiência respiratória não precoce (cuidado: sintoma aparece tardiamente e muitos irão para UTI sem reversão com corticoide).

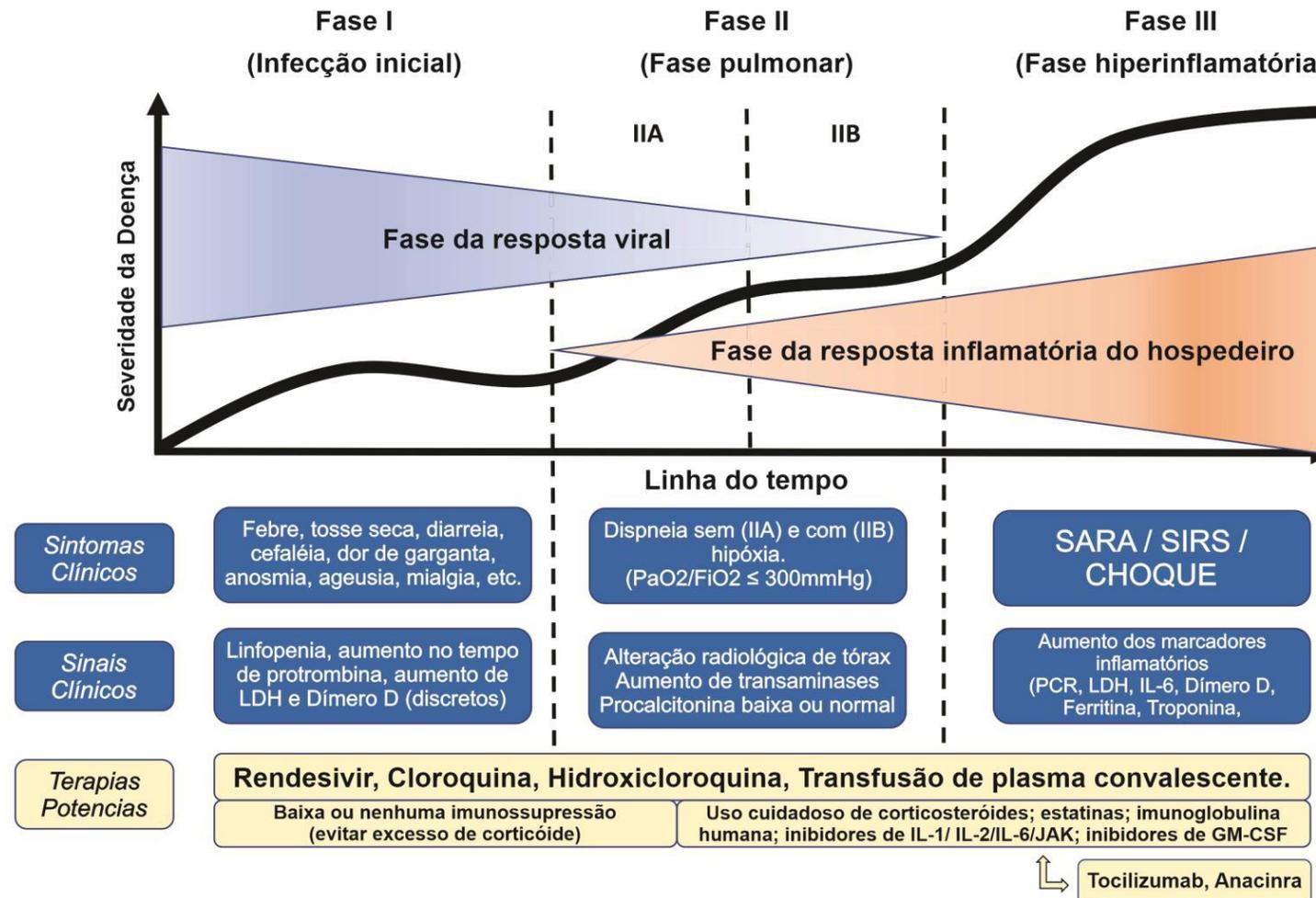
-Coração: miocardite com ECG similar a IAM.

-Sist. Gastrointestinal: náuseas, vômitos, diarreia.

- Pele: lesões diversas



Classificação dos estágios de COVID-19 e alvos do arsenal terapêutico (SIDDIQI)



Classificação dos estágios da COVID-19 e possíveis alvos terapêuticos. A figura ilustra as três fases escalonáveis de progressão da COVID-19, com sinais, sintomas e terapias potenciais específicas por fase. SDRA, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA); PCR, proteína C reativa; JAK, janus quinase; LDH, desidrogenase láctica (DHL); NT-proBNP, peptídeo natriurético tipo B pro N-terminal; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos granulócitos.

FASES CLÍNICAS (SIDDIQI)

FASE I

Fase infecciosa

-Até 5° - 7° dia
-Febre, tosse, diarreia, cefaléia, mialgia, anosmia, ageusia, etc.
-Linfopenia, Tempo de protrombina↑, DHL, Ferritina e Dímero D ↑,
-Ex. imagem normal

FASE II

IIA

-Inflamação sem hipóxia / sem dispneia
-Pneumonia unilobar intersticial leve (< 25%)
-%SpO2 > 96%
-Transaminases normais, LDH < 300, linfócitos > 1200/uL

IIB

-Inflamação com hipóxia
-Dispneia/cansaço
-Padrão radiológico de risco (>50% do pulmão afetado) PAO2/FIO2 < 300mmHg, Transaminases ↑,
-%SpO2 < 93% em idosos ou < 96% em jovens

FASE III

SARS/SIRS CHOQUE

Quadro clínico

SINTOMAS MAIS FREQUENTES	SINTOMAS MENOS FREQUENTES	
Febre Tosse Dispneia Mialgia Fadiga Anosmia, hiposmia, ageusia	Anorexia Dor de garganta Cefaléia Dor torácica Diarreia Dor abdominal Náuseas/vômitos	Conjuntivite Congestão nasal Hemoptise Confusão mental

Sinais de Gravidade:

- Dispneia/cansaço (FR >30 irpm)
- SpO2 <93-92% em idosos ou <96% em jovens em ar ambiente
- Comprometimento pulmonar > 50%
- Hipotensão
- Piora clínica de doença de base

Fatores de risco para evolução clínica grave / COVID-19

História clínica	Exame físico	Ex. laboratoriais
<ul style="list-style-type: none">• > 64 anos• Hipertensão• Diabetes• Cardiopatia• Neoplasia• Doença pulmonar crônica• Uso de imunossupressores• Obesidade (IMC>35kg/m²)	<ul style="list-style-type: none">• SatO₂ inicial <96%• Temperatura >39°C• FR > 30 irpm	<ul style="list-style-type: none">• PaO₂/FiO₂ <300• PCR ↑• LDL ↑• Neutropenia• Plaquetopenia• Linfopenia• Dímero D ↑• Troponina ↑• AST ↑• Insuficiência renal• Coagulopatia

Diagnóstico laboratorial

	Teste molecular RT-PCR	Sorologia IgM e/ou IgG	Sorologia IgA	Teste rápido IgM e/ou IgG
Princípio do teste	PCR em tempo real >> detecção do RNA do vírus	Quimioluminescência >> detecção de anticorpos tipo IgM e IgG	ELISA >> detecção de anticorpos do tipo IgA	Imunocromatográfico >> detecção de anticorpos IgM e IgG
Material	<ul style="list-style-type: none"> - Swab de nasofaringe e orofaringe - Aspirado traqueal - Lavado broncoalveolar 	- Soro	-Soro	- Soro
Tempo ideal para coleta	Em até 7 dias dos sintomas com pico entre 3 a 5 dias	Após 15º dia do início dos sintomas	Após 10º dia do início dos sintomas	Após o 15º dia do início dos sintomas
Indicações / resultados esperados	Resultado positivo na doença ativa ou contato recente	IgM positivo: doença ativa ou contato recente IgG positivo: infecção passada ou contato prévio	IgA positivo: doença ativa ou contato recente	IgM positivo: doença ativa ou contato recente IgG positivo: infecção passada ou contato prévio

Interpretação de resultados

Resultados				Significado Clínico
RT-PCR	IgA	IgM*	IgG	
+	-	-	-	Se paciente sintomático: infecção ativa ou recente
+	+	+	-	Se paciente sintomático: infecção ativa ou recente
+	+/-	+	+	Infecção recente com produção de anticorpos IgG
-	-	-	+	Possível contato prévio
-	+/-	+	+	Possível estágio de recuperação de infecção

** IGM tem sempre a menor afinidade portanto mais propensa a um falso positivo. Além disto a sensibilidade na fase aguda pode ser abaixo de 20%. Sugerimos testagem imunológica para proteína S IgG para definir possível imunidade com pelo menos 21 dias do início dos sintomas, nunca na fase aguda onde o diagnóstico deve ser molecular, PCR ou outra técnica molecular .*

Classificação CO-RADS

CO-RADS Nível de suspeição de infecção por COVID-19		
		Achados na TC
CO-RADS 1	Improvável	Normal ou anormalidades não infecciosas.
CO-RADS 2	Baixo	Anormalidades consistentes com outras infecções além da COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminado	Não está claro se está presente COVID-19.
CO-RADS 4	Alto	Anormalidades suspeitas de COVID-19.
CO-RADS 5	Muito alto	COVID-19 típico.
CO-RADS 6	PCR +	

https://www.radiologen.nl/system/files/bestanden/documenten/2020-03-29a_standaardverslag_covid-19_co-rads_ppt_pdf.pdf

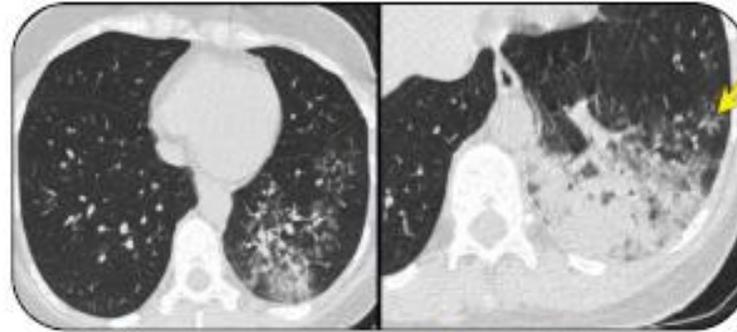
EXEMPLOS

CO-RADS 1



(TC normal)

CO-RADS 2



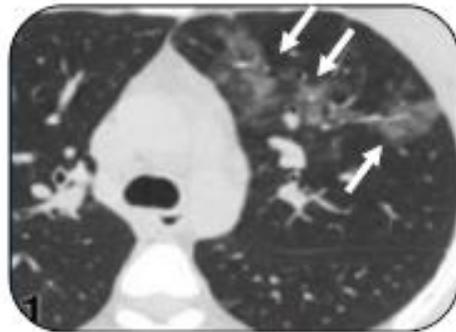
(seta: consolidação lobar e árvore em brotamento – pneumonia bacteriana)

CO-RADS 3



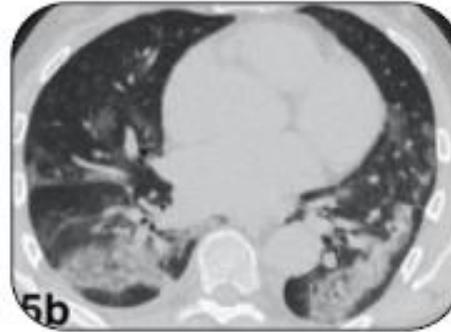
(círculo: OVF* unifocal)

CO-RADS 4



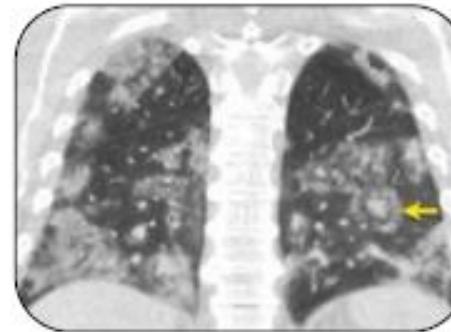
(setas: OVF* multifocais)

CO-RADS 5



(OVF* multifocais e
Consolidações bilaterais)

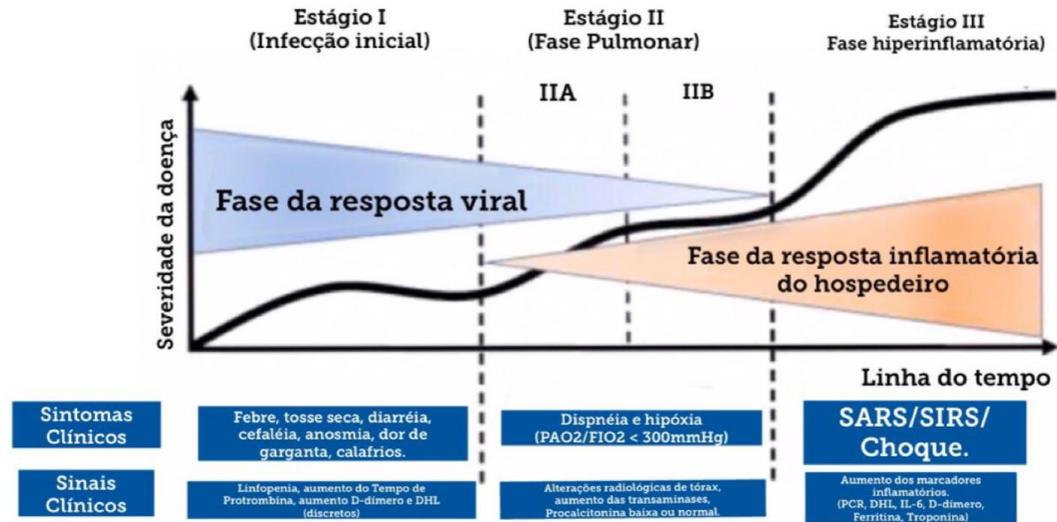
CO-RADS 6



(OVF* multifocais bilaterais
Seta: sinal do halo)

OVF*: Opacidades em vidro fosco

RECOMENDAÇÃO DE TRATAMENTO POR FASES NA COVID-19



Classificação SIDDIQI dos estágios de COVID-19 e alvos do arsenal terapêutico.

ORGÃOS E SISTEMAS COMPROMETIDOS

- SINAIS e SINTOMAS ou DOENÇAS ASSOCIADAS:

1- Neurológicos: Cefaleia, Anosmia, Vômito, Náusea, Odinofagia, A.V.C., Confusão.

2- Gastrointestinal: Diarreia, Náuseas, Vômitos, Adenite Mesentérica.

3- Respiratório: Tosse Seca, Espirros, Coriza.

4- Sd. Gripal: Mialgia, Astenia, Febre, Tremores, Calafrio.

5- Olhos: Conjuntivite.

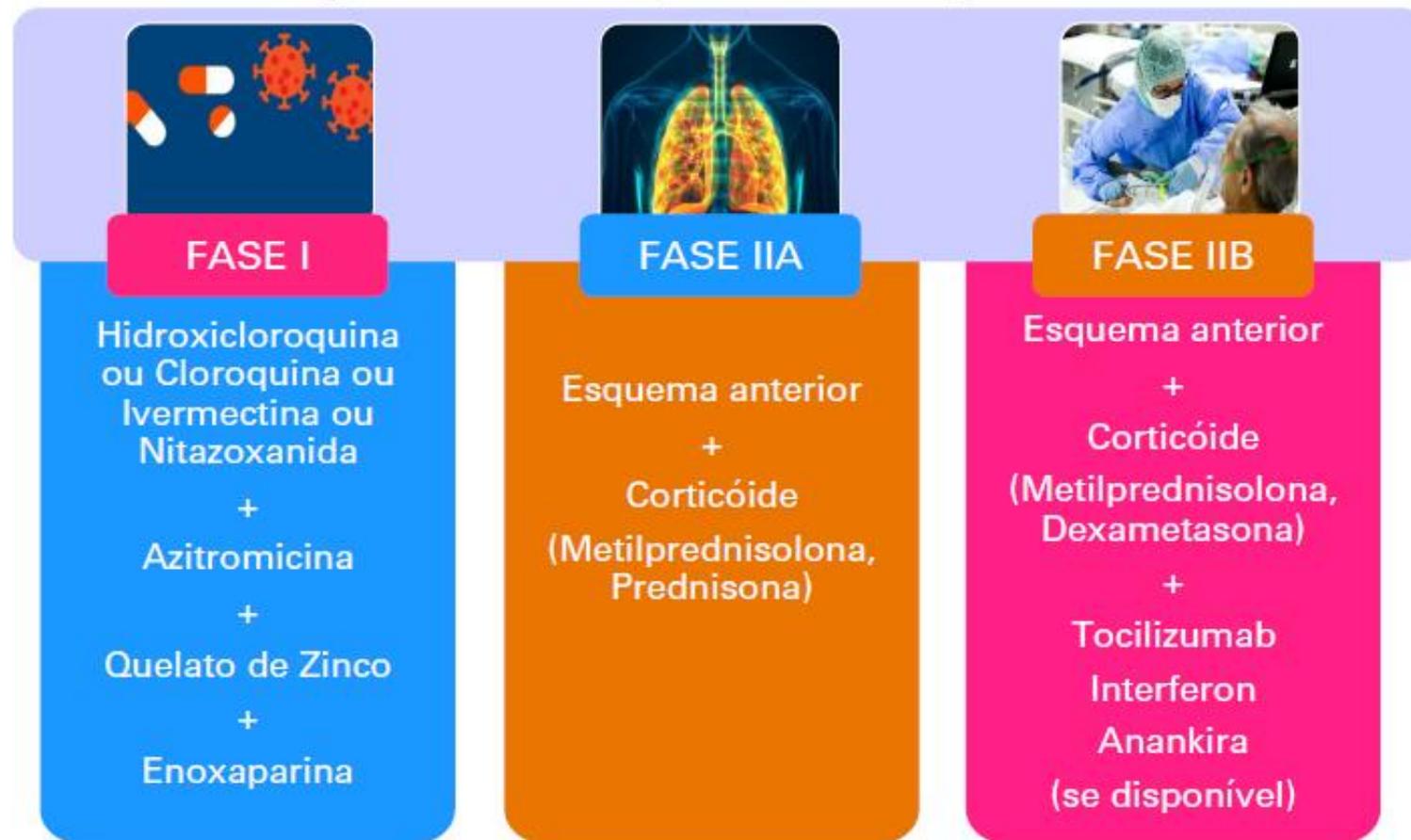
6- Fígado: Alteração das Enzimas Hepáticas.

7- Rim : Insuficiência renal aguda.

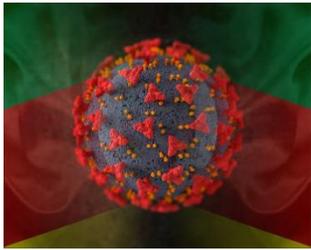
8- Cardíaco : Miocardite, Isquemia Miocárdica, Insuficiência Cardíaca.

9- Pele e Extremidades: Hematomas, Petéquias, Vasculite, Urticária, Cianose, Isquemia Periférica.

Abordagem Terapêutica por Fases



Antibiótico se suspeita de sobreinfecção (Axetilcefuroxima, Ceftriaxona, Amoxicilina, Levofloxacina ou Moxifloxacina).

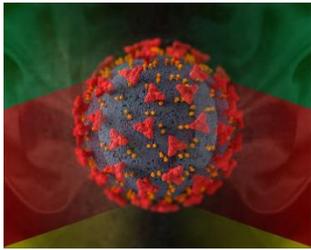


FASE 1 (DIA 1- 4)

REPLICAÇÃO VIRAL

SINTOMAS FREQUENTES:

Sintomas	Porcentagem
Tosse	68%
Febre	44%
Fadiga	38%
Anosmia	30%
Dispneia	19%
Cefaleia	14%
Assintomáticos	43%

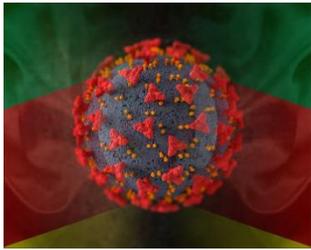


FASE 1 (DIA 1- 4)

REPLICAÇÃO VIRAL

LABORATÓRIO :

EXAME	Parâmetro
Hemograma	Linfopenia > 1.200
Ferritina	Elevada
Tempo de Protrombina	Elevada
PCR	Pouco Elevado <90
DHL	Pouco Elevado <30



FASE 1 (DIA 1- 4)

REPLICAÇÃO VIRAL

OPÇÕES DE TRATAMENTO:

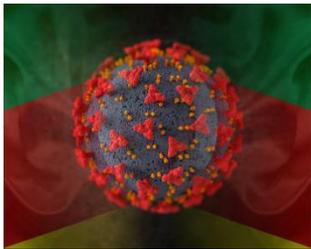
- Hidroxicloroquina + Azitromicina ou Claritromicina ou Doxiciclina + Ivermectina *
- ou
- Hidroxicloroquina + Azitromicina ou Claritromicina ou Doxiciclina.
- ou
- Ivermectina + Azitromicina ou Claritromicina ou Doxiciclina.
- ou
- Nitazoxanida + Azitromicina ou Claritromicina ou Doxiciclina.
- ou
- Cloroquina + Azitromicina ou Claritromicina ou Doxiciclina.

OBS 1: Sugere-se a critério clínico a inclusão de Oseltamivir (Tamiflu®) às opções de tratamento ao lado considerando a incidência de infecção por vírus H1N1 em nosso estado, após avaliação individual de cada paciente e até não obter resultado do pcr para SARS-CoV-2.

Associar a:

- Anticoagulação profilática. (Pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos e/ou D- Dímero acima de 500 conforme critérios laboratoriais das fases).
- Suplementos: Zinco, Vitamina D, Vitamina C.

* ICON (ivermectin in Covid Nineteen) Study *Use of Ivermectin is Associated with lower mortality in Hospitalized Patients with COVID19*



FASE 2 -A (DIA 5- 7)

FINAL DA REPLICAÇÃO – INICIO DA INFLAMAÇÃO

SINTOMAS FREQUENTES:

Sintomas

Sem Dispneia , Sem Hipóxia

Piora dos Sintomas

Febre pode estar presente

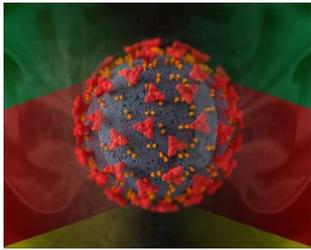
Tosse

Diarreia

Cefaleia

Saturação >95%

Frequência respiratória < 20 movimento resp/min

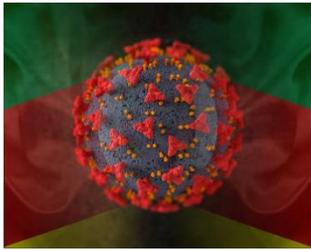


FASE 2 -A (DIA 5- 7)

FINAL DA REPLICAÇÃO – INICIO DA INFLAMAÇÃO

Laboratório:

EXAME	Parâmetro
Hemograma	Linfopenia (pior prognóstico) Neutrofilia
Plaquetopenia	< 120.000
Ferritina	>300 (393 – 1025 pior prognóstico)
PaO2	>62
D- Dímero	Elevado >1.000 – 1.500
PCR	Elevado >100 ou 41,2 (PCR –hs)
DHL	>245
Interleucina - 6	5,5 a 9,5
Troponina Elevada	0,028ng/dl
VHS + Lactato	Elevados
Provas de Função Hepática	Elevados

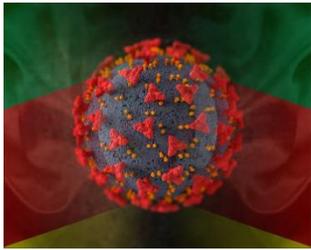


FASE 2 -A (DIA 5- 7)

FINAL DA REPLICAÇÃO – INICIO DA INFLAMAÇÃO

RADIOLOGIA :

EXAME	Parâmetro
Tomografia de Tórax	Infiltrado em vidro Fosco < 25% ou 25-50% Repetir em 2-3 dias.
Rx de Tórax	Pode estar normal. Imagem não compatível com achado na tomografia (importante fazer controle evolutivo radiológico)

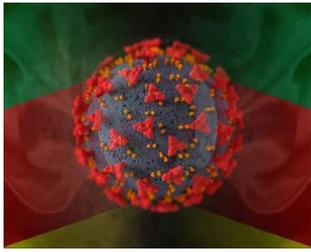


FASE 2 -A (DIA 5- 7)

FINAL DA REPLICAÇÃO – INICIO DA INFLAMAÇÃO

OPÇÕES DE TRATAMENTO:

1. Corticoide em pulsoterapia.
2. Anticoagulação PROFILÁTICA / PLENA (grupo de risco).
3. Hidroxicloroquina pode estender até 7-10 dias.
4. Antibiótico se necessário.
5. Pronação voluntária.
6. Fisioterapia respiratória.
7. Internação.
8. No caso de colapso, acompanhamento domiciliar **TELEMONITORADO** na **EXPECTATIVA** de leito.



FASE 2 -B (DIA 7 - 10)

EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO- FASE RESPIRATÓRIA

SINTOMAS FREQUENTES:

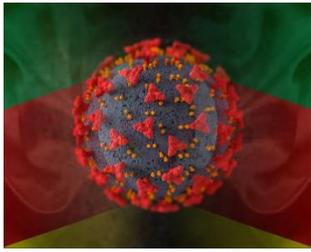
Sintomas

Dispneia e Hipóxia Presente

Piora dos Sintomas

Saturação >93% (podendo apresentar valores <)

Frequência respiratória > 20 – 22 movimento resp/min

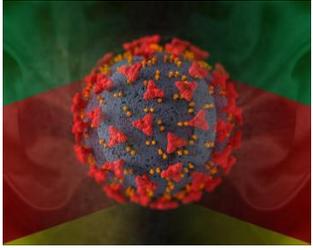


FASE 2 -B (DIA 7- 10)

EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO- FASE RESPIRATÓRIA

Laboratório:

EXAME	Parâmetro
Hemograma	Linfopenia < 800
Plaquetopenia	< 120.000
Ferritina	>300 (531 – 1645 pior prognóstico)
Relação PaO2/FiO2	200 – 300
D- Dímero	Elevado >1.000 – 2.500
PCR	Elevado >100 -150
DHL	>365
Interleucina - 6	6,8 – 12,0
BNP + CPK	Elevados na vigência de MIOCARDITE

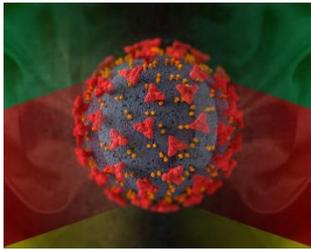


FASE 2 -B (DIA 7- 10)

EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO- FASE RESPIRATÓRIA

RADIOLOGIA :

EXAME	Parâmetro
Tomografia de Tórax	Infiltrado em vidro Fosco >50%
Rx. de Tórax	Imagem não compatível com achado na tomografia (importante fazer controle evolutivo radiológico)

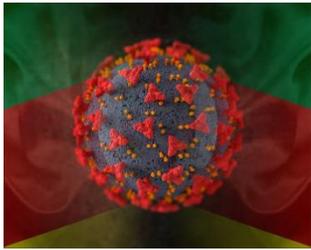


FASE 2 -B (DIA 7- 10)

EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO- FASE RESPIRATÓRIA

OPÇÕES DE TRATAMENTO:

1. Suporte de oxigênio.
2. Anti-coagulação PLENA.
3. Corticoide em pulso.
4. Antibiótico amplo espectro.
5. Pronação espontânea.
6. Fisioterapia respiratória.
7. Considerar suporte intensivo.

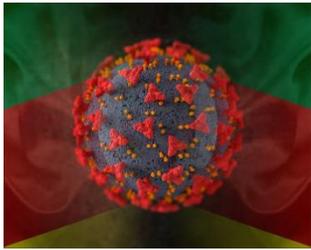


FASE 3 (Dia > 10)

HIPERINFLAMAÇÃO / CIVD /SARS

SINTOMAS FREQUENTES:

Sintomas
Piora Acentuada dos Sintomas
Insuficiência Respiratória
Pode Apresentar Sinais de Choque
Frequência respiratória > 24movimento resp/min
SpO2 <86-93%

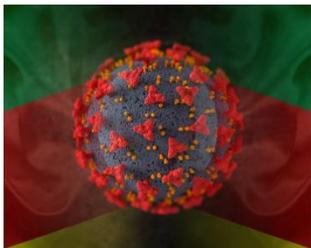


FASE 3 (Dia > 10)

HIPERINFLAMAÇÃO / CIVD /SARS

Laboratório:

EXAME	Parâmetro
Hemograma	Linfopenia 600 Associada a Leucocitose. Plaquetopenia
Ferritina	>2.000.
Relação PaO2/FiO2	< 200.
D- Dímero	Elevado >3.000.
PCR	Elevado > 150.
Lactato	Aumentado.
Interleucina 6	6,6 – 12,0.
BNP + Troponina	Elevados na vigência de MIOCARDITE /Isquemia miocárdica.

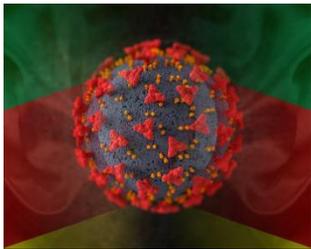


FASE 3 (DIA > 10)

EXACERBAÇÃO DA INFLAMAÇÃO- FASE RESPIRATÓRIA

OPÇÕES DE TRATAMENTO:

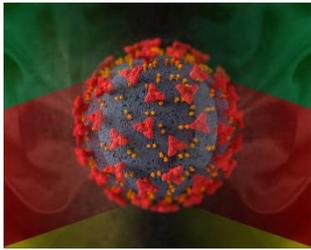
1. Tratamento conforme protocolo da unidade de internação.



ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

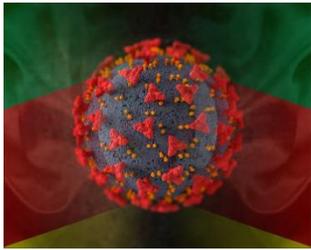
FÁRMACO	POSOLOGIA
Sulfato de hidroxiclороquina	400 mg de 12/12h no 1º dia VO e 400 mg / dia do 2º - 5º dias VO Obs: o tempo de uso pode ser estendido a critério médico até 10 dias.
Difosfato de Cloroquina	150 mg 3 comp (900 mg) 12 /12 h no 1º dia e 1 comp (150 mg) de 8/8 h do 2º - 5º dias VO OU 450 mg de 12 /12 h no 1º dia VO e 450 mg / dia do 2º - 5º dias VO.
Azitromicina	500 mg 1 x dia durante 5 dias VO
Ivermectina	6 mg / 30 Kg / dia (dose máxima / dia 3 comp) por 2 dias VO
Nitazoxanida	500 mg de 6/6 h por 3 dias VO
Zinco Quelato	30 mg / dia por 7 – 10 dias VO
Sulfato de Zinco	66 mg / dia por 7 – 10 dias VO

Obs: A eficácia de alguns fármacos no tratamento da COVID-19 ainda está em estudo, apesar de alguns já terem demonstrado eficácia in vitro e em estudos observacionais. A hidroxiclороquina e cloroquina teve seu emprego na COVID-19 suspenso em alguns países, porém, no Brasil é uma opção de tratamento. A prescrição desses medicamentos é de responsabilidade médica.



ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

FÁRMACO	POSOLOGIA
Levofloxacina	500 mg a 750 mg 1 x dia por 7 – 10 dias VO Obs: evitar associação com azitromicina
Doxiciclina	100 mg 12/12h por 7 – 10 dias VO
Moxifloxacina	400 mg 1x dia por 7 – 10 dias VO Obs: evitar associação com azitromicina
Axetilcefuroxima	500 mg 12/12h por 7 – 10 dias VO
Amoxicilina	500 mg 8/8h por 7 – 10 dias VO
Claritromicina	500 mg 12/12h por 10 dias VO
Ceftriaxona	2 g / dia EV (venda para uso hospitalar) ou IM Obs: para administrar apresentação IM por via endovenosa é necessário diluir o conteúdo do frasco-ampola IM em AD (10 ml) ou SF (100 ml) e desprezar o diluente, lidocaína a 1%.



ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

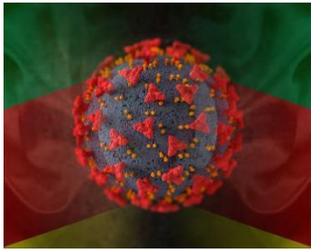
Anticoagulação na COVID-19

Trombopprofilaxia em todos com COVID-19 sem contra-indicações

ENOXAPARINA

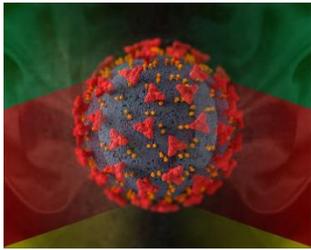
Situação clínica	Doses
<ul style="list-style-type: none">• Sem fator de risco• Pneumonia leve• Fase I	Peso < 80 Kg – usar 40 mg / dia SC Peso > 80 Kg – usar 60 mg / dia SC Peso > 100 mg – usar 40 mg 12/12 h SC Insuficiência renal: 20 mg / dia SC
<ul style="list-style-type: none">• gestante / puérpera• com fator de risco• fase II• Infecção severa<ul style="list-style-type: none">D-dímeros > 1500PCR > 150Linfócitos < 800Padrão pulmonar intersticial bilateral	1 mg / Kg / dia SC Insuficiência renal 0,25 mg / Kg 12/12h

Fonte: Protocolo de trombopprofilaxia do Hospital Universitário La Paz, Madri



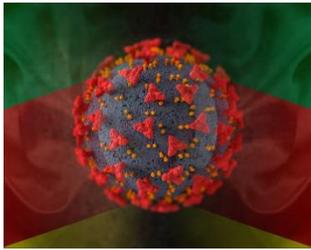
ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

Anticoagulação na COVID-19	
HEPARINA NÃO FRACIONADA (pacientes internados)	
Situação clínica	Doses
<ul style="list-style-type: none"> • Casos leves / moderados • Sem critérios para UTI 	5000 U SC 12/12 h (risco padrão) 5000 U SC 8/8 h (risco adicional)
<ul style="list-style-type: none"> • Casos graves • Em ambiente UTI 	EV por bomba de infusão Alvo terapêutico 1,5 a 2 vezes o valor da normalidade
Alta hospitalar	
Paciente de risco para tromboembolismo	Rivaroxabana 10 mg VO 1 x dia por 4 – 6 sem ou Enoxaparina 40 mg SC 1 x dia por 4 – 6 sem
Tromboembolismo venoso ou arterial	Rivaroxabana 20 mg VO 1 x dia por 4 – 6 sem
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal: evitar a enoxaparina e os novos anticoagulantes orais. Dar preferência à heparina não-fracionada. • Trombocitopenia induzida por heparina: considerar o uso de Fondaparinux. 	



ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

Corticoterapia na COVID-19	
Estágio	Esquema Terapêutico
FASE I	Não há indicação
FASE II A	<ul style="list-style-type: none">• Dexametasona 10 mg no 1º dia seguido de 6 mg por 3 – 5 dias• Metilprednisolona 80 mg EV por 3 dias• Metilprednisolona 80 mg EV no 1º dia e 40 mg EV por mais 2 – 4 dias• Esquema alternativo (adaptação / recursos escassos) Metilprednisolona 80 mg EV na urgência e Prednisona 40 mg/dia VO por mais 2 – 4 dias (pcte estável) Prednisona 80 mg/dia VO no 1º dia e 40 mg mg/dia VO por mais 2 – 4 dias Realizar provas de imagem no D3 para decidir se suspende ou prolonga até D5.
FASE II B	<ul style="list-style-type: none">• Dexametasona• Metilprednisolona 80 mg EV por 3 dias• Dependendo da gravidade avaliar: Metilprednisolona 125 a 250 mg EV no 1º dia e 80 mg EV por 2 dias. Realizar provas de imagem no D3 para decidir se suspende ou prolonga até D5.

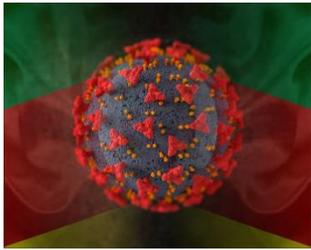


ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

Equivalência dos diferentes corticóides

Fármaco	Potência anti-inflamatória	Potência mineralocorticoide	Dose (mg) equivalente	Supressão do eixo HH
Cortisona	0,8	0,8	25	++
Hidrocortisona	1	1	20	++
Prednisona	4	0,8	5	++
Prednisolona	4	0,8	5	++
Metilprednisolona	5	0,8	4	++
Deflazacorte	4	0,5	7,5	++
Triancinolona	5	0	4	+++
Fludrocortisona	10	125	2	++++
Parametasona	10	0	2	++++
Betametasona	25	0	0,6	++++
Dexametasona	30	0	0,75	++++

Referência da tabela: Aznar JVB, Martínez GJ. Manual de Alergia Clínica. Ed. Masson. Pág 169



ORIENTAÇÃO A POSOLOGIAS

FASE II B

Se disponível

Tocilizumab

< 75 Kg – 400 mg

> 75 Kg – 800 mg

Pode repetir dose em 12 horas

Obs: Contra indicado se AST/ALT elevado em 5x, sepse por outros patógenos, diverticulite complicada ou perfuração intestinal.

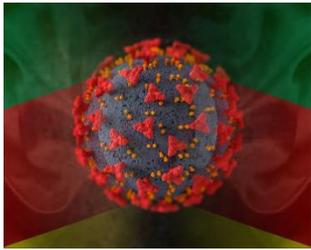
Interferon beta 1b (betaferon)

0,25 mg cada 48 horas.

Obs: pode descompensar insuficiência cardíaca e agudizar insuficiência renal. Contra indicado em hepatopatia grave. Síndrome Flu-like. Evitar em pacientes psiquiátricos e depressão maior.

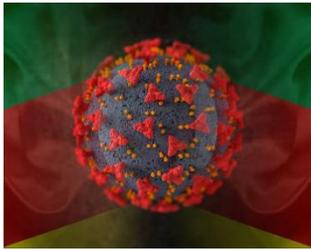
Anakinra

100 mg 1x dia SC



GESTANTES E PUÉRPERAS

- Grupo de risco
- RX de tórax: limitado (deve ser evitado)
- TC de tórax – boa sensibilidade, sem contra-indicação
 - Atentar para outras causas de infecções respiratórias (H1N1)
- Fármacos usados no protocolo da FSCM-Pa
 - Oseltamivir
 - Amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacina, moxifloxacino, claritromicina, azitromicina
 - Enoxaparina
 - Metilprednisolona
 - Ivermectina
 - Albendazol



GESTANTES E PUÉRPERAS

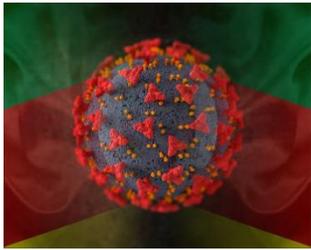
PROTOCOLO PARA GESTANTES E PUERPÉRAS COM SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE COVID-19 DA FSCM-PA

Estágios	Manejo farmacológico
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) + Amoxicilina 500 mg VO de 8/8h ou Levofloxacina 750 mg/dia VO por 10 dias. • Sintomáticos
FASE IIA	<ul style="list-style-type: none"> • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) + Amoxicilina 500 mg VO de 8/8h ou Levofloxacina 750 mg/dia VO por 10 dias. • Enoxaparina 40 mg/dia <ul style="list-style-type: none"> ✓ Contraindicado se sangramento ativo, plaquetas < 70 mil, inr>2, Ins. renal c/ creatinina >1,5 mg/dl ✓ Suspender se indicar interrupção da gestação
FASE IIB/III	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina (conforme fase IIA) • Oseltamivir 75 mg VO 12/12h por 5 dias (não vacinadas p/ H1N1) • Ceftriaxona 2g EV ao dia por 7 a 10 dias OU Cefotaxima 2g 8/8 horas por 10 dias • Moxifloxacino 400 mg ao dia por 10 dias OU Claritromicina 500 mg VO 12/12 horas por 10 dias OU Azitromicina 500 mg VO ao dia por 5 dias • Metilprednisolona 250 mg (2 frascos de 125 mg) + 100 ml de SF 0,9% EV em 1 hora (PACIENTE ENTUBADA) – <i>Adm. Ivermectina 6mg 2 comp VO dose única ou Albendazol 400mg VO dose única previamente.</i>

QUADRO RESUMO BASEADO NAS FASES DA DOENÇA

(adaptação das orientações da Dra. Marina Bucar e Dr. Zeballos)

FASES	PERÍODO	SINTOMAS	TRATAMENTO	RETORNO
<p style="text-align: center;">I</p> <p>Replicação viral.</p> <p>Não há inflamação</p>	1º ao 5º dia do aparecimento dos primeiros sintomas.	Febre, Tosse seca, cefaleia persistente Desconforto na garganta, Mialgia, Astenia, Náuseas, Vômitos diarreia, Anosmia, Ageusia Dor torácica.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Hidroxicloroquina 400 mg (1º dia 12/12h. 2º ao 5º dia 1x dia) ou Cloroquina 450 mg (1º dia 12/12h. 2º ao 5º dia 1x dia). 2) Azitromicina 500 mg 1x dia por 5 dias. 3) Ivermectina 6 mg – 2 cp dose única. Pacientes > 80 Kg – 3 cp. 4) Sulfato de zinco 66 mg – 1x dia por 30 dias 	Retornar ente o 5º e o 7º dia de doença para reavaliação. Atenção para os sintomas da fase 2A ou 2B.
<p style="text-align: center;">2A</p> <p>Ainda há um pouco de replicação viral.</p> <p>Início da inflamação pulmonar</p>	Início entre o 5º e o 7º dia da doença.	<p>Febre, Tosse sem dispneia, Sem desconforto respiratório Mialgia, Astenia, Náusea, Vômitos Diarreia.</p> <p>TC Tx: infiltrado em vidro fosco</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Prednisolona ou prednisona 20 mg 2 cp 1x dia durante 5 dias (a dose poderá ser estendida até 7 dias sem necessidade de desmame). 2) Claritromicina 500 mg 1 cp 12/12h durante 7 dias. 3) Enoxaparina 40 mg sc 1x dia durante 10 dias ou eliquis 5 mg 1 cp 12/12h por 10 dias. 4) Sulfato de zinco 66 mg – 1x dia por 30 dias 	Retornar com 48 horas ou fazer acompanhamento por telemedicina para avaliar se não está evoluindo para a fase 2B ou fase 3.
<p style="text-align: center;">2B</p> <p>Finalizando replicação viral.</p> <p>Exacerbação do processo inflamatório pulmonar com hipóxia.</p> <p>Tormenta de citocinas</p>	Entre o 7º e o 10º dia.	<p>Hipóxia Dispneia importante Desconforto respiratório (sat< 93%) Exames lab alterados</p> <p>TC Tx: infiltrado em vidro fosco</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suporte de O2 2) Metilprednisolona - 1º dia: 250 mg (ou 125 mg se muito idoso, debilitado, ICC, DPOC) + 250 ml de SF 0,9% EV em 1 hora. 2º e 3º dias: 80 mg / dia. 3) Dexametasona injetável - 1º dia: 20 mg (2 amp) + 100 ml de SF 0,9% EV em 30 min. 2º e 3º dias: 10 mg + 100 ml de SF 0,9% EV em 30 min 1x dia. 4) Ceftriaxona 2g EV 1x dia por 3 a 5 dias. 5) Claritromicina 500 mg 1 cp VO 12/12h por 7 dias 6) Enoxaparina 40 mg SC 1x dia por 10 dias 	Nesta fase 2B o ideal é internação . Caso não tenha leito, fazer medicamentos EV e liberar paciente se boa saturação e retornar todos os dias para fazer medicamentos EV e reavaliação. OBS: opção de prednisolona VO (podendo chegar a 60 mg / dia) A dose de corticoide poderá estender-se por mais dias dependendo da evolução clínica.
<p style="text-align: center;">3</p> <p>Coagulação intravascular disseminada. Sepse.</p>	Pode ocorrer também a partir do 10º dia ou acima do 15º nas evoluções desfavoráveis	Coagulação intravascular disseminada. sepse	<p>Internação em UTI Assistência ventilatória - oferta de O2 Pulsoterapia com corticoide EV Anticoagulação imediata ATB conforme gravidade do quadro infeccioso</p>	



PROFILAXIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Esquema para profilaxia de profissionais de saúde:

- Vitamina D: 50.000UI/semana por 8 semanas
- Zinco 66mg: ao dia por 60 dias

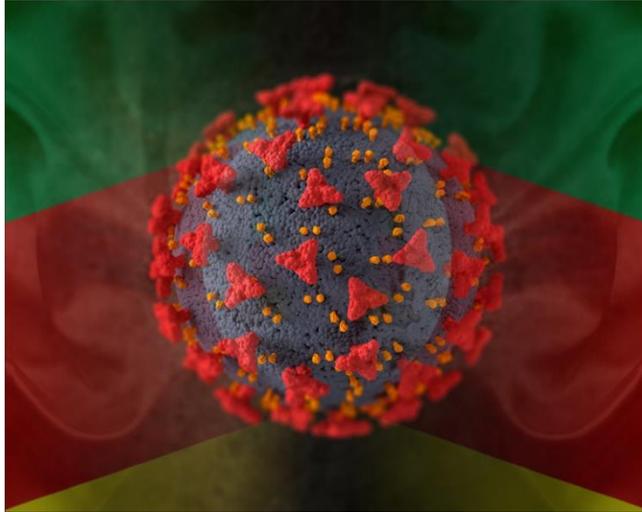
Associar:

- Ivermectina 6mg: 1 cp v.o. ao dia por 4 dias. Repetir a cada 15 dias na dosagem 6mg para cada 30Kg de peso ou 12 mg para cada 60Kg de peso corpórea.
- Quercetina 500mg: 1 comprimido ao dia por 60 dias

OU

- Hidroxicloroquina 400mg: 400mg 2 x ao dia no dia 1 (almoço e jantar) seguidos de 400mg uma vez por semana 400mg durante 7 semanas

- Os profissionais de saúde que optarem pela profilaxia deverão ser avaliados e quando aptos para o uso deverão assinar termo de consentimento informado de profilaxia.



“Este Protocolo é um guia para o tratamento da COVID-19 escalonado por fases”.

“As Informações, as drogas assim como os esquemas terapêuticos podem mudar dependendo do discernimento médico e do quadro clínico de cada paciente”.

“Cabe ao Médico a decisão da melhor terapia no momento em que estiver com o paciente”.

Opção Médica no Tratamento Precoce

Grupo COVID 19 Rio Grande do Sul.

Esta recomendação contém sugestões de condutas e está em constante revisão, sendo que sugestões podem ser enviadas.

Semanalmente será publicada nova edição com as mudanças pertinentes para a nossa região após a avaliação do comitê organizador e consultivo.

Ele não é uma imposição e sim um guia para orientação do tratamento por fases.

Opção Médica no Tratamento Precoce

Grupo COVID 19 Rio Grande do Sul.

Se você aprova esta recomendação e deseja assiná-la, siga os passos:

Entre através do grupo de assinaturas no link abaixo:

<https://chat.whatsapp.com/E1oeufJpDo9JIOLL3Rvg9e>

- Digite seu nome, CRM e data de nascimento.
- Após efetivar, por favor saia do grupo. Este grupo de assinantes é somente para registrarmos o seu apoio.



Assinaturas (apoiadores)

+55 51

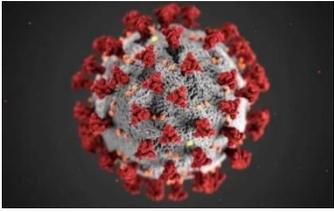
saiu

- Com isso seu nome será inserido como apoiador das recomendações das fases.
- As discussões, ideias, reflexões, sugestões e ajuda entre colegas deverão ser feitas através do e-mail grupocovidrs@gmail.com



Covid 19 Rio Grande do Sul

Se alguém em momento oportuno quiser retirar a sua assinatura poderá fazê-lo enviando um e-mail para o endereço grupocovidrs@gmail.com



OPÇÃO MÉDICA NO TRATAMENTO PRECOCE: RECOMENDAÇÃO GRUPO COVID-19 RS. TRATAMENTO POR FASES

COMITÊ ORGANIZADOR

- **Dra. Valérie Noronha Menezes Kreutz**

Pediatra, Médica de família. Mestre em Imunologia Pediátrica pela Universidade de Alberta - Canadá – CRM-RS 18344

- **Dra. Alla Dolganova**

Pneumologista, Phd em virologia pelo Instituto de Influenza de São Petesburgo – Rússia – CRM- RS 22242

- **Dr. Ricardo Ariel Zimmermam**

Infectologista formado pela UFRGS/HCPA
– CRM-RS 26852

- **Dr. Márcio Müller**

Cirurgião Aparelho Digestivo – CRM-RS 23266

- **Dr. Luciano Zuffo**

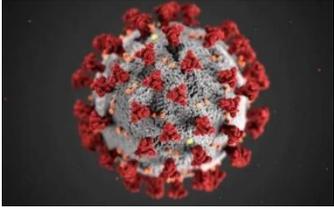
Urologista. Presidente da Sociedade Médica de Canoas, MBA Executivo em Saúde pela FGV – São Paulo. CRM-RS 26798

- **Dra. Márcia Breton Ilha**

Psiquiatra, MBA em Gestão de Negócios de Saúde pela ESPM - CRM –RS 18857

- **Dr. Luiz Aneron Pinto da Silva**

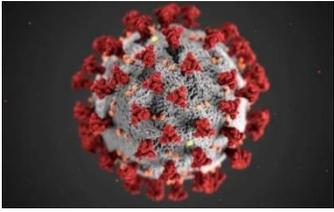
Pediatra CRM- RS:7068.



OPÇÃO MÉDICA NO TRATAMENTO PRECOCE: RECOMENDAÇÃO GRUPO COVID-19 RS. TRATAMENTO POR FASES

COMITÊ CONSULTOR

- **Dra. Michele Carla Gonçalves Lima Leão**
Alergologia e Imunologia CRM-PA 10029
- **Dr. Roberto Zeballos**
Doutor em Imunologia pela UNIFESP CRM-SP 58439
- **Dra. Marina Bucar Barjud**
Medicina Interna Número Colegiado 285014651 – Espanha.
- **Dr. Pedromar Valadares Melo**
Presidente do Comitê de Enfrentamento à COVID-19 no Amapá Cirurgia Geral - CRM-AP 698
- **Dr. Marco Túllio Muniz Franco**
Conselheiro Federal Suplente do CFM pelo Amapá Reumatologista- CRM-AP 994.
- **Dra. Luciana de Nazaré Lima da Cruz**
Anestesiologista – CRM SP114.729
- **Dr. Sabas Carlos Vieira**
Doutor pela UNICAMP Cirurgião Oncológico e Mastologista – CRM PI 1921
- **Dra. Vânia Cristina Ribiero Brilhante**
Infectologista PhD – CRM Pa 6274
- **Dr. Antonio Cassio Habice Prado**
Cirurgião Geral, Intensivista CRM-SP 49282



PROTOCOLO GRUPO COVID-19 RS.

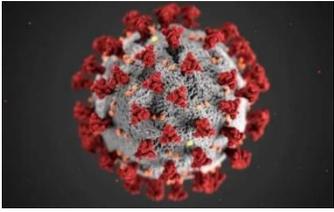
TRATAMENTO POR FASES

MÉDICOS APOIADORES:

Nome	CREMERS
Adalberto Sperb Rubin	15852
Adriana Pereira da Cunha do Espírito Santo	22055
Adriana Sassi Nunes de Souza	17840
Adriana T C Steckel	24621
Adriano Alves Muller	21913
Affonso Barros Filho	24275
Alcione Rodrigues da Silva	33481
Alexander d'Avila Pereira Santos	21655
Alexandra Madalosso Machado Pelisson	20539
Alexandre de Campos Ludwig	30885
Alexandre Pôrto Prestes	19633
Alexsandro Murliki	30148
Alida Vitória Álvares Fuhrmeister	5577
Aline Scapini Caumo	29489
Alvaro Cecchin	24612
Álvaro Dartagnan Nicolao	14584
Alvaro Troina Reguffe	20901
Ana Maria Simões Ribeiro	17920
Ancila Pierdoná	11855

Nome	CREMERS
Andrea Puerari Corrales	19778
Andrea Vainer	20778
Andréia Rosa do Nascimento	17560
Andrews José Corte	10015
Ângela Santiago Muller	18257
Anibal Schmidt Rolim	11384
Antenor Buseti	4063
Antônio Carlos Milano do Canto	4921
Arno Rainer Steyer	11098
Beatriz Moraes da Silva	11370
Breno Acauan Filho	9486
Caio Augusto Scocco	27672
Carla Daniel Reckers	31531
Carlos Alberto Benedetti	15354
Carlos Alberto Facin Pandolfo	7676
Carlos Alberto Fuhrmeister	5576
Carlos Alberto Magalhães Castilla	16760
Carlos Frederico Henrich	23661
Carlos Henrique Hoefel	5124
Carmelo Pietro Bruno	5182
Carolina Antas Torronteguy Bandeira	28848
Célia Fernandes Sanches	11652
Celso S Alves	24463
Cesar Augusto Nunes Maciel	14568
Christiane Langwieller Rechden	22049

Nome	CREMERS
Cintia Pilczer	11218
Cintia Presser da Silva	22666
Clarice Daudt Eickstaedt Rocha	15162
Claudia Couto de Barros Coelho	16693
Claudia Fasoli	22573
Claudia Kipper	18611
Cláudia Monfroni Rocha	32630
Claudia Schlieper de Castilho	23255
Cláudia Schoepping	18305
Cláudio André Klein	13460
Cláudio Marconato	13159
Cláudio Vinicius Bublitz	9789
Clenange de Fátima Costa Rodrigues	25756
Cristiane Camargo Bitencourt	24241
Cristiane Ribas do Nascimento	22162
Cristiano Machado de Oliveira	29457
Cristina Caetano Garcia	24669
Dani Regina Krummenauer	18812
Daniel Chirinos	23693
Daniel Heisler Tassinari	16601
Daniel Lorenzini	24838
Daniela Cavalli	32625
Daniela Preto da Silva	27064



PROTOCOLO GRUPO COVID-19 RS.

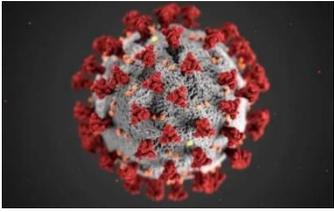
TRATAMENTO POR FASES

MÉDICOS APOIADORES:

Nome	CREMERS
Daniele dos Santos Rossi	45962
Danuza Ávila de Mello	22439
Dayse Alt	18665
Debora Lorenzi	22239
Denise Maria Sandim Affonso	14032
Diego Melo Furquim	27163
Edmar Rosa	7066
Eduardo Dias Lopes	9372
Eduardo Jorgens	29002
Eduardo Martini	18734
Eduardo Ren da Fontoura	24778
Eduardo Rolim	1113
Eduardo Schneider Silva	22002
Egídio Maraschin	16121
Elaine Brust	11702
Eliane Duarte Scherer	19390
Elias Bajotto Adaime	36820
Elisangela Bagetti	27703
Elza Maria Santos Schultz	12729
Enelrui de Avila Farias	15208
Erika Bufoni Farah Zuffo	35565

Nome	CREMERS
Ernani Azevedo Galvão	23531
Eva Maria Hammerle	8407
Fabiana Ortiz Cunha Dubois	25357
Fabiano Ruoso	24115
Fábio Bonfim Fraga	20282
Fábio Michalski Velho	26926
Fabiola Tonial	17004
Felipe Ceriulli Breda	32177
Felipe Civeira da Rocha	30682
Fernanda Brum Spilimbergo	26104
Fernanda Goulart Ruthner	24240
Fernanda Stassen Santos von Heimburg	26548
Fernando Thome Kreutz	19134
Filipe Rech Bassani	31582
Flávia Maria de Peil Perotti	18362
Flavio Braga da Silva	29178
Flávio Martini Filho	20796
Flavio Velho	8063
Florence Zanchetta Coelho Marques	24750
Florentino Vianna Dutra	21607
Francesca Perondi	22021
Francisco Cosme Costa	29946
Freddy Corrales	17738

Nome	CREMERS
Gabriela Barnard Dias	24194
Gabriela Nunes Barbacovi	33606
Gabriel Paludo Delavald	40701
Gelson Denis Bernardon	16559
Gilmar Wammes Kochhann	22139
Giuliano Cigerza	31158
Guilherme Thomé Kreutz	20261
Gustavo Köhler Homrich	33638
Hamilton Hilgert	13894
Hasan Juda	16334
Helder Fernando Cunha dos Santos	21878
Helio Augusto Bolcato Custódio	5930
Hélio Roberto Fernandes	10458
Henrique Custódio Thomé	31876
Honório Sampaio Menezes	11342
Ieda Terezinha da Silva Bataioli	12603
Iloni Riedner Barghouti	18578
Italo B.Maggiani Filho	15573
Jacques José Zimmermann	16159
Jacques Vissooky	14506
Jaime Arrarte	21138
Jair Moscon	11270
Jamila Bellicanta Fochesatto	26262



PROTOCOLO GRUPO COVID-19 RS.

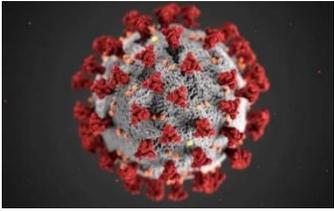
TRATAMENTO POR FASES

MÉDICOS APOIADORES:

Nome	CREMERS
Janayna dos Santos Teixeira	19566
Jaqueline Cardoso Oliveira Gulart	18709
Jarbas da Silva Martini Filho	39412
Jhonatan Luis Presotto	33572
João Alberto Slongo Martins	24584
João Alfredo Balbinot	9328
Joel de Freitas Pedroso	23931
Jorge Alberto Espina Rosés	11309
Jorge Luiz Boeira	16288
Jorge Utaliz Guimarães Silveira	12960
José Antônio Almeida Silveira	14322
José Arthur Dahne Mickelberg	7058
José Augusto Machado Prola	24667
José Carlos Corá	12507
José de Freitas Filho	20186
Jose Luis Vial Felippi	16575
José Roberto Righi De Oliveira	10700
José Umdetermack de Vasconcellos	6986
José Voney Silveira Junior	16703
Juliana Martini Escobar	22673
Juliane Paloschi Mâncio	25637

Nome	CREMERS
Júlio Carlos Pereira Lima	16815
Jussara Marilu Bohn	24268
Jussara Munareto Silva	12045
Larissa Bergmann	20298
Lazaro Cezar krummenauer	5829
Leci Maria Machado	10566
Leonora Scherer	21972
Letícia Pletsch	22060
Lionel Leitzke	11331
Lisarb Kelbert	11170
Lisiane Maiser Ziulkoski	17557
Lisiane Specht Luppen Maass	36092
Lizia Maria Meirelles Mota	18213
Lucia Fauth Gomes da Silveira	16906
Luciana Ferreira Laranjeira	10563
Luciana Tohmi da Silva	22977
Luciane Barros	18698
Luciane Nardi Comunello	25771
Luciano Busato	23344
Luciano Muller Correa da Silva	21970
Luís Cláudio Mottini Bertoni	33254
Luis Fernando Ilha de Souza	13798
Luiz A F Garcia	11186
Luiz Aneron Pinto da Silva	7068
Luiz Carlos Bolze	5916
Luiz Carlos Colle Thome	10280

Luiz Carlos Corrêa da Silva	4414
Luiz Fernando Kehl	6690
Magali Dri Callegaro	17559
Magali Queiroz Duarte Torres	13227
Magda Suzany Rodrigues Valle	19715
Manoel José Pereira Filho	32021
Manuela Araujo de Nobrega Cavalcanti	24219
Marcelo Bellon dos Santos	23804
Marcia Beatriz Hexsel Abichequer	11912
Márcia Duarte de Figueiredo	22280
Márcia Helena Rosa de Barros	17290
Marcia Maria Dias Braga Moura dos Santos	12998
Marcia Puchalski	18195
Márcio Müller	23266
Marclei B. Luzardo	19212
Marco Aurélio Marcant da Silva	20341
Marcos Müller	10973
Marcos Vinícius Ferreira do Canto	21596
Maria Cristina Boelter	18605
Maria de Fátima Ceratti Lobato	10193
Maria de Fátima Martins Fortuna	43604
Maria Eugenia Vassallo de Burtet	17251
Maria Isabel Gomes	28969
Maria Otilia Cerveira	29061
Mariele Bevilaqua	35080
Maristela Barreto Bemfica	14705



PROTOCOLO GRUPO COVID-19 RS.

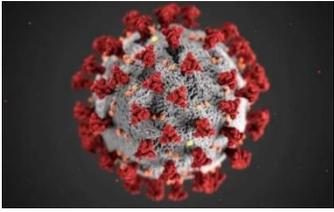
TRATAMENTO POR FASES

MÉDICOS APOIADORES:

Nome	CREMERS
Marla Karina Bordignon	17863
Marise Fontoura Correa	12271
Marlize Terezinha Assmann Ferrari	18691
Marylia Spada Vedana	10380
Maurice Formigheri	23388
Maurício C.Candia	8015
Mauritana Isabel Martelo Carapeto Figur	21626
Mauro Aureliano Gimenez Olazar	22413
Mauro Meyer	13250
Mercedes Saraiva Rubim	12623
Miguel Luiz Carlet	8173
Miriam Marques Mason	16870
Mirian Jovita da Silva Freitas	9482
Mônica Figurelli Cerqueira França	20853
Nara Regina Lessa Pimentel	10603
Nelson Brauwiers	13703
Nelson Moura dos Santos	8714
Nilo Brauwiers	7148
Norberto Machado	12128
Ozorio Sampaio Menezes	11411
Paula da Costa Fernandes	45433

Nome	CREMERS
Paulo Alfredo Kalil Salim	16648
Paulo André Velasco	22048
Paulo Augusto de Reis Zubaran	14830
Paulo César da Rosa Tavaniello	18271
Paulo Cezar Pereira da Costa	20010
Paulo Expedito Magalhaes da Silveira	24712
Paulo Guilherme Fett Dixon	21534
Paulo Henrique Smidt	20953
Paulo Marcelo Floss	27875
Paulo Roberto Goldenfum	18746
Paulo Rogério Grübel Diehl	9183
Pedro Henrique Bernardi Dias	15184
Pierre Horta Barbosa	31872
Plínio Mombelli Júnior	24226
Rafael Lima Silva	24007
Rafael Mariano da Rocha Bandeira de Mello	21460
Raquel Bonfá	33878
Raquel Melchior Stefanello	25072
Raquel Valkimil Tavaniello	18917
Régis Dewes	21083
Renã Beltrame	9589
Renata Rockenbach	32132
Reni Vedana	10455
Ricardo Dorneles Furtado	22896
Ricardo João Westphal Filho	29367
Ricardo Moreira Martins	12348

Nome	CREMERS
Roberto M.Magalhães	6468
Roberto Viegas Laranjeira	10564
Robledo Meller Alievi	27819
Rodnei Maurício Rangel	23969
Rodrigo Pfitscher	28006
Ronal Escalante Perino	18297
Ronaldo Oliveira Mendes	18684
Rosane Beatriz Toso	14688
Rosane J Gravina	12957
Rosangela da Silva Biegler	17440
Rui Tavares Soares	5519
Ruth Teresa Bier	5724
Sandra Ferreira Belmonte	22799
Sandra Helen Chiari Cabral	9631
Sandra Maria Soares	9123
Sandra Regina Weissheimer	14945
Sérgio Afonso Hennenann	5162
Sérgio Luís Garcia de Macedo	9297
Sérgio Pedro Siebel	5165
Simone Barcaro	17562
Simone de Leon Martini	20634
Simone Goularte de Souza	17301
Simone Rivera e Souza	21786
Silvia Chiodelli Senger	21845
Spencer Camargo	22902
Suzana Elesbão de Borba	17357

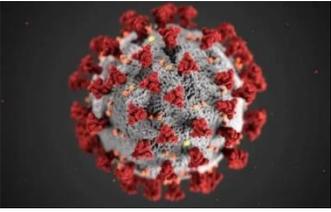


PROTOCOLO GRUPO COVID-19 RS. TRATAMENTO POR FASES

MÉDICOS APOIADORES:

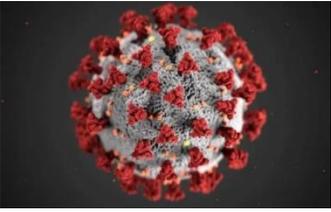
Nome	CREMERS
Tânia Maria Manfroi	18197
Tania Resener	13511
Thais Fernandes	15891
Tiago Silveira De Araujo Lopes	22804
Tiaraju Roberto Ribeiro	16942
Valeska Mota do Amaral	26878
Valmor dos Santos Ramos	18607
Vanessa Cristina Hartmann dos Santos	34626
Vera Beatriz Telichevesky	11873
Vera Lucia Nunes Pereira Lima	14220
Vera Regina Levien	14722
Vilmar Kopacek	18489
Virginia Silveira Fedrizzi	9007
Vitor Hugo Machado	18167
Vitor Jakobson	5484
Viviane Bueno Luzardo	18835
Viviane de Caprio Rachid Ventura	43889
Viviane Fialka	27602
Viviane Spohr	26464
Walewska Ferreira Ribeiro	21515
Washington Luiz Kramer Dal Molin	18826

Nome	CREMERS
Werner Gustavo Meyer Carvalho	16576
Wilson Spolavori	6180
Zaira Maria Dhein	8605



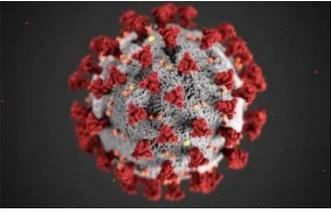
REFERÊNCIAS:

- 1- Bucar, Marina et al in Protocolo para Atendimento da COVID em Pronto Atendimento no Piauí, 4a edição atualizada, maio de 2020.
- 2- Carlucci, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. New York. Doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- 3- Clinical Trials. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2show/NCT04321278?term=hydroxychloroquine&cntry=BT&draw=2&rank=3>.
- 4- Courtney J. Et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS COV 2. Dos 10.1101/2020.04.28.066761
- 5- Erkan, D et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. Doi: 10.1177/0961203317724219.
- 6- Hochart H. Et al. Low molecular weight and unfractionated heparins induce a down regulation of inflammation: decreased levels of pro inflammatory cytokines and nuclear factor-kB in LPS stimulated human monocytes. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.05959.x
- 7- Kouhpayeh Shirin et al. The molecular story of COVID 19; NAD depletion addresses all questions in this infection. Doi: 10.20944/preprints202003.0346.v1
- 8- Li, K. Et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID 19 Pneumonia. Doi: 1-.1097/RLI.00000000000000672
- 9- Liu, Y et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalised patients with COVID-19. Journal of Infection. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
- 10 - Mallow, R. Et al. Unfractionated Heparin and Low-Molecular Weight Heparin. Doi: 10.1007/978-3-319-73709-6_3.



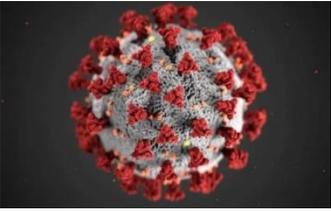
REFERÊNCIAS:

- 11- M Navarro, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 4, April 2020, Pages 827– 834.
- 12- Neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to C reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID 19): A meta-analysis. Doi: 10.1002/jmv.25819.
- 13- Negri, Elnara et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID19 patients a case series. *Sirio Libanes*. Doi: 10.1101/2020.04.15.20067017
- 14- Siddiqi, H. Mehra, M. COVID 19 Illness in Native and Immunosupressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation, Harvard Group*. Doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- 15- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao Bin. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*. Vol 395 February 29, 2020.
- 16- Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with improvement in severe coronavirus disease 2019 patients. Doi: 10.1111/jth.14817.
- 17- Testa S. et al. Direct oral anticoagulant plasma level's striking in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. Doi.org/10/1111/jth.14871.
- 18- The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Leon Caly et al. *Antiviral reserch* 178 (2020) 104787.
- 19- Wang Y et al. Early low dose and short term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia? Single center experience from Wuhan, China. Doi: 10.1101/2020.03.06.20032342
- 20- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020; 214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
- 21- Zhonghua et al. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020; 12:43 (3)? 185-188. Doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.



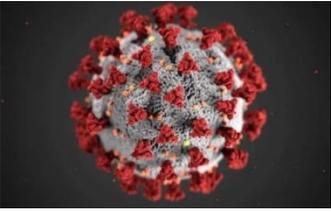
REFERÊNCIAS:

- 22- Zhou, D. et al. COVID 19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Doi: 10.1093/jac/kaa114.
- 23- 2. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 (Versão 3). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 17 de Abril de 2020.
- 24- Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;1–10. <https://doi.org/10.1002/jmv.25898> | SARMA ET AL.
- 25- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.03.22.20040758
- 26- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 27- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Mediterr- Infect*. 2020. <https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID- IHU-2-1.pdf>.
- 28 Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine Mal Infect*. March 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006
- 29- CFM. Conselho Federal de Medicina. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. PROCESSO-CONSULTA CFM no8/2020–PARECER CFM no 4/2020. Disponível eletronicamente: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>
- 30- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D and Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020.
- 31- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.



REFERÊNCIAS:

- 32- Chen J, Wang, X., Zhang, S., Liu, B., Wu, X., Wang, Y., Wang, X., Yang, M., Sun, J., Xie, Y. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Lancet*. 2020.
- 33- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020.
- 34- Chen S, Cong W, Hanxiang W, Chao Y, Fei C, Fang Z, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *MedRxiv*. April 1, 2020.
- 35- Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020.
- 36- ISTH Academy. & Claire McClintock B. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 03/25/20; 290533
- 37- NHS – Covid Treatment Group. Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19 infection. V 0.1 08.04.2020
- 38- Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, v:385(10229), p1033-1034, 2020.
- 39- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- 40- Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelim L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):405-425
- 41- Conselho Regional de Medicina do Estado do Maranhão, Ilis Ferreira Marinho (CRM-MA 3020 / RQE 1663/1427) – Clínica Médica / Infectologia, e colaboradores, Proposta de Tratamento Precoce para COVID-19.
- 42- Plano de Combate e Suporte Avançado de Vida na COVID-19 no Hospital Geral de Palmas, Dr. Wallace André Pedro da Silva, e colaboradores.



REFERÊNCIAS:

43- Decret n 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n 2020-293 du mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

44- Bertsias et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov; 71(11): 1771–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.

45- Bowling, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.

46- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.

47- Browning D.J. Pharmacology of Chloroquine 2 and Hydroxychloroquine. Chapter 2 in D.J. Browning, Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy, 35 DOI 10.1007/978-1-4939-0597-3_2, © Springer Science+Business Media New York 2014.

48- Calucci et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>.

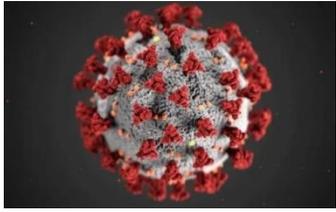
49- Chaomin et al. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.20200994 (BENEFÍCIO CORTICÓIDE)

50 -Chauhan, A. and Tikoo, A., 2015. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV medicine*, 16(10), pp.585-590.

51- Chen et al., Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

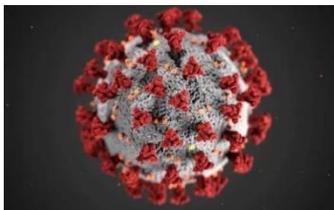
52- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University* March 2020. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

REFERÊNCIAS:



- 53- Chinese Clinical Trial Registry. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication].
- 54- Chinese Clinical Trial Registry. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication].
- 55- Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19
- 56- Christian A. Devaux, Jean-Marc Rolain, Philippe Colson, Didier Raoult. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
- 57- COE – Centro de Operações de Emergência do Ministério da Saúde, Versão 1, 16 de maio de 2020.
- 58- Colson et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932> 0924-8579/© 2020 Published by Elsevier B.V.
- 59- Cortegiani et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
- 60- Davido et al. on behalf of the COVID-19 RPC Team Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in- hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>.
- 61- Divala et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct; 18(10): 1097–1107. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30415-8
- 62- DOI:10.1101/2020.05.02.20080036 (BENEFÍCIO HCQ AZI E ZINCO)
- 63- Donatelli I, Campitelli L, Di Trani L, et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *J Gen Virol* 2001; 82: 623–30.
- 64- Elisabeth Mahase. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252 (Published 26 March 2020).
- 65- European Medicines Agency. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. 2020 [internet publication].
- 66- Fernandes TF. Suplementação de Nutrientes. In *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, ano 4, N° 5, 2019, ISSN 2448-4466*.

REFERÊNCIAS:



- 67 - Andrew Owen et al. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 1 treatment or chemoprophylaxis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087130>.this version posted May 6, 2020.
- 68 - Juan B. Fernandez-Larrea et al. Zinc Ionophore Activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 Cells to a Liposome Model. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 32, 8085–8093
- 69 - Samiran Panda et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res* 151, May 2020, pp 459-467
- 70 - Rathi, S., Ish, P., Kalantri, A., & Kalantri, S. (2020). Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *The Lancet. Infectious diseases*, S1473-3099(20)30313-3. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30313-3).
- 71 - Juliana Cepelowicz Rajter et al. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>.this version posted June 10, 2020.
- 72 - Joseph Rahimian et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>.this version posted May 8, 2020.
- 73 - Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Sci China Life Sci.* 2020;1-7. doi:10.1007/s11427-020-1732-2
- 74 - John P.A. Ioannidis. The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. medRxiv preprint doi <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20101253>.this version posted June 8, 2020:.