



Nota Técnica COSEMS/SP nº 09/2020

Manejo clínico e tratamento farmacológico de casos leves e moderados da COVID 19 - evidências científicas para orientar a tomada de decisão

14/07/2020

Até o momento nenhum produto farmacêutico é considerado seguro e eficaz para tratar a COVID-19. Há apenas um medicamento com autorização emergencial para uso no tratamento da COVID-19 nos Estados Unidos e Europa, o remdesevir, não disponível no Brasil e ainda com resultados preliminares de estudo demonstrando eficácia modesta, principalmente para redução de dias de internação.

Estudos estão sendo feitos para identificar o uso terapêutico de série de medicamentos. Quando os primeiros resultados de um tratamento experimental são promissores, a consecução do uso deve ser estudada no contexto de um ensaio clínico bem delineado com o fim de estabelecer sua segurança e eficácia, isto é a melhor relação entre benefícios e riscos.

A - Considerações a respeito de medicamentos sem indicação de uso autorizada (*offlabel*) no tratamento da COVID-19

1- Ivermectina

A hipótese de que a ivermectina poderia ser eficaz no tratamento da Covid-19 partiu de um estudo *in vitro* que demonstrou que esse medicamento, em altas doses, teve sucesso em matar células infectadas por SARS-CoV-2. Porém, não existe até o momento estudo publicado e revisado por pares sobre a eficácia e segurança da ivermectina no tratamento da Covid-19. Segundo revisão disponível no website da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), entre janeiro e maio de 2020, foram publicados dois estudos não revisados por pares, um deles posteriormente desconsiderado e o outro descrevendo resultados de registro de pacientes de hospitais sobre potencial eficácia em pacientes graves, sem controle de fatores de confusão e alto risco de viés. **A Organização Mundial da Saúde (OMS) excluiu a ivermectina de seu conjunto de ensaios solidários copatrocinado para tratamentos da COVID-19.** O órgão enfatizou que os resultados de laboratório que mostraram a eficácia da ivermectina para reduzir cargas virais em culturas de células, foram obtidos com **doses muito além das aprovadas pela FDA para o tratamento de doenças parasitárias em humanos**, e assim **não indicariam que a ivermectina traria benefício clínico para reduzir cargas virais em pacientes COVID-19.** Revisão sistemática dos núcleos de avaliação de tecnologias do Hospital Oswaldo Cruz e do Hospital Sírio Libanês concluiu que, ainda não é possível saber se existirá eficácia no uso em humanos. **O uso da ivermectina no tratamento da Covid-19 não está comprovado.**



2- Corticosteroides

São utilizados no tratamento de pacientes com pneumonia por terem poder de inibir fatores inflamatórios. Contudo, experiências prévias em outras doenças por coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, sugerem que não tem efeito sobre a redução de mortalidade e que retarda a depuração viral.

Revisão sistemática avaliou vários desfechos importantes sobre o uso de corticosteroides (metilprednisolona, prednisona, dexametasona, hidrocortisona), independente da gravidade dos casos, no tratamento de COVID-19. As evidências desta revisão são fracas por causa de limitações dos estudos incluídos. Ressalta-se que no ensaio clínico randomizado RECOVERY (NCT04381936) foi observado uma redução da mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente e em pacientes sob oxigenioterapia, **porém sem benefício aos pacientes sem necessidade de suporte ventilatório. Os corticosteroides em casos leves de Covid-19 devem ser evitados**, a menos que sejam indicados por outro motivo como exacerbação de asma ou DPOC.

3- Cloroquina/hidroxicloroquina associada a azitromicina

Com base em resultados de estudos preliminares, o Ministério da Saúde publicou recomendação da combinação de hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para o tratamento de Covid-19 para prevenir ou tratar a infecção respiratória aguda.

Revisão sistemática de junho de 2020 verificou que a combinação de hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina mostrou resultados controversos quanto à detecção viral negativa, sem diferença significativa com relação a comparadores; além disso, a mortalidade por todas as causas não parece diferir quando se faz comparação de resultados em pacientes que não utilizaram nenhum destes fármacos, ou com pacientes que utilizam somente azitromicina ou hidroxicloroquina, incluindo análises ajustadas por potenciais confundidores. Não foram identificadas diferenças significantes entre o uso de hidroxicloroquina/cloroquina com azitromicina em comparação com o uso somente de hidroxicloroquina quanto ao risco, pelo efeito sinérgico, de prolongamento do intervalo QT. Entretanto, um estudo indica risco maior de parada cardíaca e arritmia com o uso de hidroxicloroquina combinada ou não à azitromicina em comparação com uso isolado de azitromicina ou o não uso destes tratamentos. **Desse modo, não existe benefício documentado da associação de cloroquina/hidroxicloroquina com azitromicina.**

4- Nitazoxanida

É agente antiparasitário sintético de amplo espectro. Diante de sua atividade antiviral de amplo espectro tem sido considerado um potencial tratamento para covid-19. Não foram identificados estudos clínicos que tenham avaliado o uso da nitazoxanida em pacientes com infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, de modo que as evidências são indiretas, provenientes de estudos em infecções respiratórias por influenza e estudos *in vitro* e pré-clínicos com diferentes tipos de coronavírus. Atualmente existem onze estudos clínicos em andamento que avaliam a nitazoxanida em pacientes com SARS-CoV-2, e oito deles têm previsão de término ainda em 2020. Diante da **inexistência de evidências acerca da eficácia e segurança da nitazoxanida** ainda não é possível fazer recomendações quanto a esta intervenção no tratamento da Covid-19.

5- Heparina

A heparina tem propriedades anti-inflamatórias ao reduzir a liberação e a atividade biológica da interleucina6 (IL-6). Estudos recentes observaram alteração no sistema de coagulação,



linfopenia e aumento de citocinas pró-inflamatórias, particularmente a interleucina-6 (IL-6), em **quadros graves** de infecção por SARS-CoV-2. O efeito empotência de alguns medicamentos no controle de coagulopatias, como a coagulação intravascular disseminada, e na redução da tempestade de citocinas em pacientes com Covid-19 tem sido investigado. Além de sua ação anticoagulante, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tem propriedades anti-inflamatórias ao reduzir a liberação e a atividade biológica da IL-6 [L. Revisão sistemática de quatro coortes (estudos retrospectivos), incluindo 889 adultos internados com Covid-19, compararam a exposição à heparina versus tratamento de suporte, ou a exposição à heparina em dose terapêutica versus profilática, nos efeitos de intervenções em saúde. O risco **de viés global dos quatro estudos foi considerado crítico**, o que significa que eles são metodologicamente muito deficientes para fornecer qualquer evidência confiável sobre os efeitos da heparina em pessoas com Covid-19. Considerando a limitação metodológica destes estudos e a imprecisão dos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança da heparina pode ser feita até o momento. Não há indicação de uso de qualquer anticoagulante (heparina ou anticoagulantes orais) para pacientes com quadro leve e moderado. **O uso de heparina em dose profilática deve seguir a recomendação habitual de acordo com os fatores de risco relacionados à condição clínica do paciente, independente do diagnóstico de Covid-19.**

6- Antibioticoterapia sem evidência de infecção bacteriana

O tratamento de suporte à Covid-19 inclui oxigênio, hidratação, antibióticos e alívio da febre e dor. Embora a Covid-19 seja uma doença viral não afetada por antibióticos, dados iniciais de hospitais mostram que proporções muito altas de pacientes, mais de 90% em algumas coortes, estão sendo tratadas com esses medicamentos para curar ou proteger contra infecções secundárias durante doenças respiratórias ou internação. As características clínicas dos pacientes com Covid-19 podem ser confundidas com pneumonia bacteriana, e o seu tratamento empírico é uma hipótese razoável quando o diagnóstico é incerto. No entanto, a questão clínica que precisa ser elucidada é se os antibióticos realmente reduzem o índice de mortalidade ou enfraquecem as respostas imunológicas dos pacientes nesse caso.

Revisão sistemática de abril de 2020 identificou apenas quatro relatos de casos que apresentaram resultados inconsistentes quanto aos benefícios do uso precoce de antibioticoterapia na melhora clínica de pacientes com Covid-19 sem comprovação de infecção bacteriana. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa conduta clínica ainda são consideradas incertas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os antibióticos não agem contra vírus e não devem ser utilizados comorecurso de prevenção ou tratamento de Covid-19. Eles devem ser usados somente para tratar uma infecção bacteriana. Dessa maneira, até o momento, **as evidências não demonstram benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem comprovação de infecção bacteriana.**

B- Manejo clínico/ farmacológico de pacientes com sintomas leves e moderados de COVID-19

1 . Casos leves

Considera-se Síndrome Gripal (SG) com características de COVID-19: indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de tosse, ou dor de garganta, ou coriza, ou dificuldade respiratória, ou ausência de paladar ou ausência de olfato.



Outros sintomas relatados são: fadiga, anorexia, mal estar, dor muscular, dispneia, congestão nasal e dor de cabeça. Os pacientes podem também apresentar diarreia, náusea e vômitos, porém, com menos frequência.

Pacientes com sintomas leves e sem doenças de base crônicas, como doença pulmonar ou cardíaca, insuficiência renal, pacientes imunocomprometidos, que aumentam o risco de ter complicações, devem ser atendidos em regime ambulatorial, preferencialmente na Unidade Básica de Saúde (UBS) e serem monitorados no domicílio.

Os casos de SG com características de COVID-19 acolhidos na UBS devem passar por triagem pela enfermagem que deve identificar a data do início dos sintomas. Na consulta médica deve ser avaliada a gravidade dos casos, para rápida identificação dos casos suspeitos de SRAG e estes devem ser encaminhados para internação hospitalar. Os idosos acima de 60 anos, pacientes com doenças crônicas, gestantes e puérperas devem ter atendimento prioritário por terem maior risco de complicações da doença.

Além da avaliação clínica do paciente, o uso do oxímetro nas UBS é importante para a monitorização da porcentagem de saturação de oxigênio no sangue (SpO2) e dos batimentos cardíacos por minuto. Nesse sentido, importante referir que o fornecimento de oxímetros para todas as UBS a ser efetivado nesse mês de julho será um recurso a mais para qualificar o manejo clínico da COVID-19.

A equipe de saúde deve orientar o paciente e seus familiares sobre a importância do isolamento domiciliar e sobre os cuidados no domicílio (ex.: higiene das mãos, higiene respiratória, limpeza do ambiente, limitação de movimentos dentro da casa e para sair).

Caso o paciente com SG esteja entre o 3º e o 7º dia do início dos sintomas gripais, deve ser colhido material para realização do exame *Reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR). A coleta de material para RT-PCR em *swab* nasal e de orofaringe deve ser acompanhada também pela notificação do caso no e-SUS VE, além do cadastramento no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), no link: <https://gal.saude.sp.gov.br/gal/>.

Caso o paciente com SG já se encontre após o 7º dia do início dos sintomas, deve ser realizado o Teste Rápido, acompanhado da notificação no e-SUS VE. Os testes rápidos possuem melhor sensibilidade e especificidade quando realizados no 14º dia do início dos sintomas gripais e por isto é recomendável sua utilização no 14º dia.

Os indivíduos testados para RT-PCR, cujo resultado for negativo, podem realizar o Teste Rápido, a critério clínico. Todos os pacientes com SG devem ser notificados no e-SUS VE (www.notifica.saude.gov.br).

1.1. Isolamento Domiciliar

- Pacientes com quadros leves, suspeitos ou confirmados, devem ser isolados no domicílio para conter a transmissão do vírus durante 14 dias do início dos sintomas;
- As equipes das UBS devem monitorar todos os usuários com SG durante todo o período de isolamento domiciliar. Se houver possibilidade, o teleatendimento é uma boa ferramenta para este acompanhamento, evitando o contágio com outras pessoas da unidade neste período;
- Nos municípios onde existe Equipe de Atenção Domiciliar, é necessário integrar suas ações com as equipes da UBS para as ações de monitoramento desses casos;
- Cuidados de prevenção a serem tomados durante o isolamento domiciliar:
 - O paciente com suspeita deve ficar em quarto isolado, e quando não for possível, manter distância de pelo menos um metro;
 - Não receber visitas;
 - Limitar sua circulação pelo ambiente;



Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo
“Dr. Sebastião de Moraes” - COSEMS/SP
CNPJ - 59.995.241/0001-60

- Manter o ambiente sempre ventilado;
- Etiqueta respiratória deve ser praticada por todos;
- Usar máscara quando estiver no mesmo ambiente que o paciente;
- O paciente deve fazer uso de máscara;
- Evitar contato direto com fluidos corporais;
- Usar toalhas descartáveis, ou trocar a toalha de pano sempre que estiver úmida;
- Evitar compartilhamento de escovas de dente, talheres, pratos, bebidas, toalhas ou roupas de cama;
- Os resíduos (lixo) gerados pelo paciente ou no cuidado prestado a ele devem ser descartados em lixeira com saco de lixo, que fique no quarto do paciente ou próximo dele. Não misturar com outros resíduos domésticos;
- Talheres, pratos e copos devem ser limpos com água e sabão ou detergente comum após o uso e podem ser reutilizados;
- As mãos devem ser lavadas sempre após tocar em objetos usados pelo paciente ou após cuidados prestados a ele.

1.2 . Monitoramento de Comunicantes

Identificar quem são os contactantes (ou comunicantes) dos casos suspeitos é ação fundamental para evitar propagação da doença e identificar agilmente novos casos que podem surgir decorrentes do caso índice. Os comunicantes são indivíduos assintomáticos que tiveram contato próximo com o paciente entre dois dias antes e quatorze dias após o início dos sinais ou sintomas ou da confirmação laboratorial, nas seguintes situações:

- Ter contato durante mais de quinze minutos a menos de um metro de distância;
- Permanecer a menos de um metro de distância durante transporte;
- Compartilhar o mesmo ambiente domiciliar; ou
- Ser profissional de saúde ou outra pessoa que cuide diretamente de um caso da COVID-19, ou trabalhador de laboratório que manipule amostras de um caso da COVID-19 sem a proteção recomendada.

Ao identificar os comunicantes, aqueles **que residem no mesmo domicílio** devem ser orientados a permanecer em isolamento domiciliar por 14 dias a partir do início dos sintomas do caso índice. Outras situações devem ser avaliadas quanto ao risco de transmissão da doença e os comunicantes acompanhados (diariamente, se possível) para incentivar o isolamento domiciliar e monitorar o aparecimento de sintomas sugestivos de COVID-19.

1.3. Acompanhamento de pacientes de risco

- O monitoramento dos pacientes em isolamento domiciliar com fatores de risco deve ser realizado de modo rigoroso, e a identificação dos sinais e sintomas de agravamento do quadro clínico deve ser avaliada diariamente pela equipe de saúde.

1.4. Tratamento dos sintomas e cuidados de suporte

- Os pacientes devem ser orientados sobre alimentação saudável e hidratação adequada, informando-os que o excesso de fluidos pode agravar a oxigenação, e que devem evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz;



Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo

“Dr. Sebastião de Moraes” - COSEMS/SP

CNPJ - 59.995.241/0001-60

- Orientar sobre a necessidade de melhorar a circulação de ar no domicílio, abrindo janelas ou porta (os ventiladores podem disseminar a infecção e não devem ser usados);
- Tratamento farmacológico, se necessário, com paracetamol: crianças com até 11 anos e com menos de 60 kg: 10-15 mg/kg a cada 4 a 6 horas; adultos: 500 mg-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, quando necessário, máximo de 4g/dia. Ou com ibuprofeno: crianças: 5-10 mg/kg a cada 6-8 horas; adultos: 300 mg-600 mg por via oral a cada 6-8 horas, quando necessário, máximo de 2.400 mg/dia. Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com Covid-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINE sobre a utilização na fase aguda, na sobrevivência de longo prazo ou na qualidade de vida em pacientes com Covid-19; o ibuprofeno deve ser tomado na menor dose efetiva e pelo menor período necessário para controlar os sintomas, não sendo recomendado para grávidas (especialmente no terceiro trimestre) ou com menos de 6 meses de idade;
- Fundamental que a equipe de saúde consiga estabelecer vínculos de confiança com o paciente em isolamento domiciliar e seus familiares, no sentido de apoiá-los no entendimento sobre o comportamento da doença, formas de transmissão, buscando inclusive diálogo permanente para necessidade de outros recursos no que diz respeito à saúde mental e psicossocial, em casos de sintomas de insônia, depressão ou ansiedade;

2. Casos moderados

Os casos moderados, com suspeita ou confirmação de COVID-19, que apresentam sinais clínicos de pneumonia, mas sem sinais de pneumonia grave, podem ser acompanhados ambulatoriamente, de preferência na UBS, e em isolamento domiciliar, ou podem ser internados nos leitos dos hospitais de referência para COVID 19 no município ou região.

As recomendações para casos moderados são as mesmas em relação aos casos leves, porém o monitoramento e avaliação de sintomas e sinais de agravamento do quadro clínico devem ser mais rigorosos. Importante que os pacientes e seus familiares estejam bem orientados a procurarem imediatamente o serviço de saúde, UBS ou Unidades de Pronto Atendimento, quando do surgimento desses sintomas e sinais.

Recomenda-se que pacientes com quadros moderados, mas em situação de maior vulnerabilidade, sejam internados em enfermarias, para evitar internações em fases avançadas da doença.

2.1. Tratamento dos sintomas e cuidados de suporte

- Nos casos moderados, com suspeita clínica de infecção bacteriana recomenda-se uso de antibióticos;
- Os antibióticos também podem ser considerados nos idosos (particularmente aqueles em unidades de cuidados de longa permanência) e nas crianças menores de 5 anos de idade, para fornecer antibioticoterapia empírica dirigida a uma possível pneumonia. O regime deve se basear no diagnóstico clínico, na epidemiologia e nos dados de resistência microbiana locais.

3. Manejo de casos com comorbidades

Para consultar diretrizes rápidas para o manejo clínico e farmacológico de sintomas e complicações, comorbidades e afecções clínicas que aumentam o risco de pacientes com



Covid-19, pode-se acessar a página eletrônica do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* do Reino Unido: <https://www.nice.org.uk/covid-19>.

C- Conclusão

Em seu artigo no *JAMA*, André C. Kalil, considera: “embora muitos medicamentos tenham atividade *in vitro* contra diferentes coronavírus, nenhuma evidência clínica atualmente apoia a eficácia e segurança de qualquer medicamento contra qualquer coronavírus em humanos, incluindo o SARS-CoV-2. Existem relatos de casos publicados de medicamentos antigos e novos com atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2 que foram administrados a pacientes, mas sem um grupo de controle de comparação. A administração de qualquer medicamento não comprovado como “último recurso” pressupõe erroneamente que o benefício será mais provável do que prejudicial. Contudo, **quando um medicamento com efeitos clínicos desconhecidos é administrado a pacientes com uma nova doença (como Covid-19), não há como saber se os pacientes se beneficiaram ou foram prejudicados se não foram comparados a um grupo de controle simultâneo.** Uma interpretação comum do uso *offlabel* e do uso compassivo de fármacos é que, se o paciente morreu, eles morreram da doença, mas se o paciente sobreviveu, sobreviveu por causa do medicamento em questão. Isso não é verdade. Desse modo, mesmo para tratamentos anteriormente utilizados em outras doenças, é fundamental avaliar esses medicamentos em estudos que tenham um grupo de controle concorrente. **A combinação rápida e simultânea de cuidados de suporte e ensaios clínicos randomizados é a única maneira de encontrar tratamentos eficazes e seguros para a Covid-19 e qualquer outro surto futuro”.**

Colaboradores:

- José Ruben de Alcântara Bonfim, médico da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
- Daniela Oliveira de Melo, farmacêutica, docente adjunta no ICAQF e coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da UNIFESP.

Referências:

- 1- FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. Disponível em www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment. Acesso em 8/7/2020
- 2- Patel A, Desai S, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City, UT; HCA Research Institute, Florida.2020.
- 3- Patel, A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 related critical illness (April 6, 2020). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3570270>. Acesso em 9/7/2020
- 4- OMS. Uso no indicado de medicamentos contra la COVID-19. Disponível em www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19. Acesso em 9/7/2020



Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo
“Dr. Sebastião de Moraes” - COSEMS/SP

CNPJ - 59.995.241/0001-60

- 5- PAHO. Recommendation regarding the use of Ivermectin as a treatment for COVID-19. Disponível em www.paho.org/en/documents/recommendation-regarding-use-ivermectin-treatment-covid-19. Acesso em 9/7/2020
- 6- OPAS. Atendimento domiciliar para pacientes com COVID-19 que apresentam sintomas leves e manejo de seus contatos. Disponível em https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52017/OPASBRACOV1920044_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 9/7/2020.
- 7- Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/>. Acesso em 8/7/2020.
- 8- Colpani V, Stein C, Marcolino MAS, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R, Falavigna M. Corticoides para infecção por SARSCoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099478/rs_rapida_corticoide_covid_19.pdf Acesso em 8/7/2020.
- 9- Stein C, Falavigna M, Marcolino, MAZ, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/30/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/> Acesso em 8/7/2020.
- 10- Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Stein C, Falavigna M, Bagattini AM, Pachito DV, Colpani V, Riera R, Oliveira Jr HA. Nitazoxanida no tratamento de covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/09/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/> Acesso em 8/7/2020.
- 11- Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HÁ, Falavigna M, Stein C, Colpani V. Heparinas para Covid-19. Revisão sistemática. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/>. Acesso em 8/7/2020.
- 12- Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Antibioticoterapia para Covid19 sem evidência de infecção bacteriana. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/14/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistemica-rapida/>. Acesso em 8/7/2020.



Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo
“Dr. Sebastião de Moraes” - COSEMS/SP

CNPJ - 59.995.241/0001-60

- 13- British Medical Journal. <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000168/treatment-algorithm> Acesso em 8/7/2020.
- 14- Secretaria de Estado da Saúde- SP. Conselho de Secretários Municipais de Saúde – SP. Organização das ações na atenção primária à saúde no contexto da COVID-19. São Paulo, 10/07/2020. Disponível em: http://www.cosemssp.org.br/wp-content/uploads/2020/07/organizacao_das_acoes_na_aps_junho_2020.pdf. Acesso em 12/07/2020.
- 15- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública - COVID-19. Boletim Epidemiológico 5. Brasília, 14/03/2020.
- 16- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública - COVID-19. 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. Brasília, 03/04/2020.
- 17- World Health Organization. Interim guidance. Contact tracing in the context of COVID-19. 10/05/2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/contact-tracing-in-the-context-of-covid-19>. Acesso em 13/07/2020.
- 18- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Deliberação CIB - 55, de 1º-7-2020. DOE nº 130– 02/07/20-seção1–p.28. Disponível em: <http://www.cosemssp.org.br/wp-content/uploads/2020/07/NOTA-T%C3%89CNICA-CIB.pdf> . Acesso em 13/07/2020.
- 19- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/covid-19>. Acesso em 8/7/2020.
- 20- Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897–1898. doi:10.1001/jama.2020.4742 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763802>. Acesso em 9/7/2020