

CORONAVÍRUS **COVID-19**

DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| **Versão 1**

6 de abril de 2020

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e
Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

**DIRETRIZES PARA
DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO
DA COVID-19**

Brasília – DF
06 de abril de 2020

2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar, CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Organização

Hospital Alemão Oswaldo Cruz - HAOC

Ana Paula Marques de Pinho - Diretora

Executiva da Sustentabilidade Social

Álvaro Avezum Junior – Diretor do Centro

Internacional de Pesquisa

Haliton Alves de Oliveira Junior - Coordenação

de Pesquisa

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla-

CPCDT/DGITIS

Nayara Castelano Brito – CMATS/DGITIS

Nicole Freitas de Mello - CPCDT/DGITIS

Raissa Allan Santos Domingues -

CPCDT/DGITIS

Rosângela Maria Gomes - CPCDT/DGITIS

Sarah Nascimento Silva- CPCDT/DGITIS

Elaboração de texto

Ângela Maria Bagattini - Hospital Sírio Libanês

Bruno de Melo Tavares - HAOC

Daniela Vianna Pachito - Hospital Sírio Libanês

Felipe Dal Pizzol – AMIB

Flávia Cordeiro de Medeiros- HAOC

Gabriela Vilela de Brito – HAOC

Hugo Urbano - AMIB

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Lays Pires Marra - HAOC

Maicon Falavigna - Hospital Moinhos de Vento

Patrícia do Carmo Silva Parreira - HAOC

Rachel Rier - Hospital Sírio Libanês

Suzana Margareth Ajeje Lobo - AMIB

Verônica Colpani - Hospital Moinhos de Vento

Colaboração Interna

Departamento de Assistência Farmacêutica e

Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS

Departamento de Ciência e Tecnologia -

DECIT/SCTIE/MS

Secretaria de Atenção Primária em Saúde –

SAPS/MS

Bruna Cabral de Pina Viana - CITEC/DGITIS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITIS

Fabiana Raynal Floriano - CITEC/DGITIS

José Octávio Beutel - CITEC/DGITIS

Layout e diagramação

Leonard Lemos Galvão - DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Denizar Vianna Araújo - Secretaria de Ciência,

Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos

em Saúde - SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos –

DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado –

CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Colaboração Externa

Associação de Medicina Intensiva Brasileira -

AMIB

Hospital Moinhos de Vento – H MV

Hospital Sírio Libanês - HSL

Revisão Técnica

Gustavo Campello Rodrigues - CPCDT/DGITIS

Apresentação

A elaboração das Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 é uma resposta rápida para o enfrentamento da COVID-19, diante da declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde e as iniciativas do Ministério da Saúde para enfrentamento dessa nova situação no Brasil.

A produção de evidência sobre o assunto nos últimos meses faz destas diretrizes um documento dinâmico que terá versões provisórias e atualizações periódicas, acompanhando a produção de novas evidências para assim estabelecer recomendações.

Esse trabalho é o resultado da parceria entre Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Ministério da Saúde, via Programa de Apoio ao Desenvolvimento do SUS – PROADI-SUS. O trabalho conta com a colaboração com os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Sírio Libanês e do Hospital Moinhos de Vento e apoio da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia por causa desconhecida surgiram na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A partir da análise do material genético isolado do vírus, constatou-se que se trata de um novo betacoronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Mais recentemente, esse passou a ser chamado de SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)(1-3).

Por meio de simulação molecular, cientistas chineses observaram que o vírus SARS-CoV-2 tem estrutura semelhante à do SARS-CoV, sendo quase totalmente sobreponíveis. Os vírus se diferenciam por uma pequena alteração estrutural em um de seus *loops*, que confere maior afinidade de ligação entre o SARS-Cov-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), receptores funcionais dos SARS-CoV (1).

Embora as infecções por coronavírus geralmente sejam leves, nas epidemias por SARS-CoV em 2002 (4-6) e MERS-CoV (do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome*) em 2012 (7,8), mais de 10.000 pessoas foram infectadas, com taxas de mortalidade de 10% e 37%, respectivamente (9).

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (2,3,10).

A doença se espalhou rapidamente pelo território chinês e, posteriormente, pacientes infectados por SARS-CoV-2 foram identificados em outros países, principalmente na Europa (tendo como epicentros a Itália e a Espanha), nos Estados Unidos, no Canadá e no Brasil. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a doença como uma emergência de saúde pública global e, em 11 de março de 2020, ela passou a ser considerada uma pandemia (3,11,12).

Em 29 de março de 2020, a OMS apontou que existem 634.835 casos confirmados de COVID-19 e 29.957 mortes pela doença no mundo, sendo que 63.159 casos novos e 3.464 mortes foram identificadas nas 24 horas anteriores (13). Esses números têm aumentado a cada dia. Nos dois dias anteriores, observou-se um aumento de quase 40.000 casos por dia,

enquanto o número de mortes subiu de aproximadamente 1.700 para cerca de 2.400 por dia no mesmo período (13).

Segundo o relatório situacional do Ministério da Saúde de 02 de abril de 2020, no Brasil existem 7.910 casos confirmados de COVID-19 e 299 óbitos pela doença, tendo o estado de São Paulo como epicentro. Esses dados colocam o Brasil como o terceiro país da Região das Américas com maior número de casos e de óbitos pela doença, atrás dos Estados Unidos e do Canadá (13).

No Brasil, diferentes medidas têm sido adotadas para tentar conter o aumento do número de infecções por SARS-CoV-2. O Ministério da Saúde, por meio de diferentes departamentos, tem reunido esforços no sentido de organizar os serviços de saúde para o atendimento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19, bem como de qualificar esse atendimento. Entre essas medidas estão o Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)(14), o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) (14), a Nota Informativa n. 6/2020 - DAF/SCTIE/MS(15), entre outros documentos.

Em consonância com outras iniciativas do Ministério da Saúde, o presente documento tem como objetivo apresentar as diretrizes de prevenção, diagnóstico, tratamento e monitoramento da COVID-19.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

A OMS determinou que o código U07, reservado para casos emergenciais, deve ser utilizado para a COVID-19 (16). Desse modo, serão considerados neste documento os subtipos deste código, segundo o **Quadro 1** a seguir:

Quadro 1: Códigos de CID-10 contemplados nas Diretrizes de COVID-19.

CID-10	Descrição
U07.1	Diagnóstico de COVID-19 confirmado por exames laboratoriais
U07.2	Diagnóstico clínico ou epidemiológico de COVID-19, quando a confirmação laboratorial é inconclusiva ou não está disponível

Fonte: OMS, 2020 (16).

Na falta do CID U07.1 na base de registro, o CID B34.2 — Infecção por coronavírus de localização não especificada — pode ser utilizado. Os trabalhadores da Atenção Primária poderão utilizar também a Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP-2) pelo código CIAP-2 R74 (Infecção Aguda de Aparelho Respiratório Superior).

Os casos de COVID-19 são de notificação compulsória.

O Ministério da Saúde orienta que os lançamentos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) devem inserir o código CID-10 B34.2 (Infecção por coronavírus de localização não especificada) e como marcador, o código U04.9 (Síndrome Respiratória Aguda Grave –SARS). Essa orientação será mantida até que as tabelas com os novos códigos definidos pela OMS sejam atualizadas nos sistemas de informação e que seja publicada a edição atualizada da 10ª Classificação Internacional de Doenças em língua portuguesa que, no momento, encontra-se em fase de revisão.

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação geral de Informações e Análises Epidemiológicas - CGIAE. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis -DASNT. Nota Técnica Doença respiratória aguda devido ao novo coronavírus. Brasília, Março de 2020.

3 ELEGIBILIDADE

3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com suspeita diagnóstica de COVID-19 ou com doença confirmada por meio de exames bioquímicos.

3.2 Critérios de Exclusão

1. Pacientes com infecções virais por outros agentes etiológicos que não são SARS-CoV-2.
2. Pacientes com outras doenças de acometimento do trato respiratório com testagem negativa para COVID-19.

4 PREVENÇÃO E PRECAUÇÕES

4.1 Prevenção

4.1. 1. Prevenção primária:

4.1.1.1. Medidas gerais de prevenção:

A única estratégia reconhecida até o momento para prevenir a infecção é evitar a exposição ao vírus e as pessoas devem ser aconselhadas a (17)(18):

- Lavar as mãos frequentemente com água e sabão ou com um desinfetante para as mãos à base de álcool 70% e evitar tocar os olhos, o nariz e a boca com as mãos não lavadas (19).
- Evitar contato próximo com as pessoas (ou seja, manter uma distância de pelo menos 1 metro [3 pés]), principalmente daqueles que têm febre, tosse ou espirros (17).
- Praticar etiqueta respiratória (ou seja, cobrir a boca e o nariz com o antebraço ao tossir ou espirrar com lenços descartáveis, desprezando-os imediatamente após o uso em uma lixeira fechada e higienizar as mãos em seguida) (19).
- Procurar atendimento médico precocemente se tiver febre, tosse e dificuldade em respirar e compartilhar histórico de viagens com o profissional médico.
- Evitar o consumo de produtos animais crus ou mal cozidos e manusear carne crua ou leite com cuidado, de acordo com as boas práticas usuais de segurança alimentar (17).

4.1.1.2. Máscaras

O benefício do uso da máscara pela população assintomática ainda não está bem definido e apresenta divergências na literatura (20). No entanto, as máscaras podem ser usadas em alguns países de acordo com orientações da administração da saúde pública nacional (20).

A OMS não recomenda que pessoas assintomáticas usem máscaras em ambientes comunitários, pois essas medidas não são efetivas. O uso indiscriminado de máscara pode resultar em custos adicionais e criar uma falsa sensação de segurança, levando a população em geral a negligenciar as medidas básicas de prevenção, como a higiene das mãos. O uso de máscara cirúrgica está recomendado para profissionais da área da saúde durante o

atendimento a casos suspeitos de COVID-19 e pacientes sintomáticos (21)(17).

Os indivíduos com febre e/ou sintomas respiratórios são aconselhados a usar a máscara. É importante lavar as mãos com água e sabão ou álcool em gel a 70% antes de colocar a máscara facial. Além disso, deve-se substituir a máscara por uma nova limpa e seca, assim que ela se tornar úmida.

Em determinados países tem sido obrigatório o uso da máscara médica em público, as orientações locais devem ser consultadas para obter maiores informações (22–24).

Considerando o número crescente de casos de COVID-19, o Ministério da Saúde divulgou que o uso de máscaras de pano pela população pode ser um método de barreira importante quando combinado aos demais cuidados de higiene já preconizados. As pessoas que usarem máscaras devem seguir as boas práticas de uso, remoção e descarte, assim como higienizar adequadamente as mãos antes e após a remoção (25).

4.1.1.3. Isolamento

A medida de isolamento tem como objetivo separar pessoas com suspeita da COVID-19 ou em contato com casos suspeitos ou confirmados das pessoas saudáveis. Todas as pessoas com diagnóstico de Síndrome Gripal (SG) (1) deverão realizar isolamento domiciliar, portanto, faz-se necessário o fornecimento de atestado médico até o fim do período de isolamento, isto é, 14 dias a partir do início dos sintomas (26).

Em referência à Portaria nº 454 GM/MS, de 20 de março de 2020, é importante esclarecer que o ato normativo recomenda, como medida não-farmacológica, o isolamento, o mais precoce possível, das pessoas com qualquer sintoma respiratório, com ou sem febre. Contudo, para diagnóstico e notificação de Síndrome Gripal (e demais medidas correspondentes previstas nessas diretrizes, a serem adotadas pelos serviços de saúde), é necessário seguir os critérios atuais que exigem a presença de febre.

1 O quadro clínico, típico de uma **Síndrome Gripal**, pode ser assintomático ou variar seus sintomas desde uma apresentação leve (não se sabe a frequência), principalmente em jovens adultos e crianças, até uma apresentação grave, incluindo choque séptico e falência respiratória. Fonte: Chan et al., 2020 (159).

Os contatos domiciliares de paciente com SG confirmada também deverão realizar isolamento domiciliar por 14 dias, seguindo as condutas descritas na Tabela 11. Caso seja necessário, os contatos deverão receber atestado médico pelo período de 14 dias, com o CID 10—Z20.9—Contato com exposição a doença transmissível não especificada. O médico deverá fornecer atestado mesmo para as pessoas do domicílio que não estiverem presentes na consulta da pessoa com sintomas. A pessoa sintomática ou responsável deverá informar ao profissional médico o nome completo das demais pessoas que residam no mesmo endereço, assinando um termo de declaração contendo a relação dos contatos domiciliares, sujeitando-se à responsabilização civil e criminal pela prestação de informações falsas. Caso o contato inicie com sintomas e seja confirmada SG, deverão ser iniciadas as precauções de isolamento para o paciente, o caso notificado e o período de 14 dias deve ser reiniciado (26).

4.1.1.4. Vacina

Atualmente não há vacina disponível. As vacinas estão em desenvolvimento, mas podem ser necessários de 12 a 18 meses para que uma vacina esteja disponível.

Embora não haja vacina específica para SARS-CoV-2, até o momento, recomenda-se que a população mantenha o calendário vacinal em dia, de forma a evitar infecções que poderiam ser confundidas com a COVID-19 ou mesmo que poderiam debilitar o organismo e agravar uma possível infecção por esse agente.

4.1.1.5. Triagem

- Gerenciamento de contatos

As pessoas que podem ter sido expostas a indivíduos com suspeita de COVID-19 (incluindo profissionais de saúde) devem permanecer em isolamento por 14 dias, a partir do último dia de possível contato. Devem, ainda, procurar orientação médica imediata se desenvolverem algum sintoma, particularmente febre, sintomas respiratórios, como tosse ou falta de ar, ou diarreia (sintoma menos frequente). O atendimento desses pacientes nos serviços de saúde deve seguir as orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)(28).

- Rastreio de viajantes

A triagem de saída e entrada pode ser recomendada em alguns países, principalmente ao repatriar pessoas nativas das áreas afetadas. Os viajantes que retornam de áreas afetadas devem monitorar seus sintomas por 14 dias e seguir os protocolos locais do país. Alguns países podem exigir que os viajantes que retornarem entrem em quarentena. Os viajantes que desenvolverem sintomas são aconselhados a entrar em contato com o médico local, de preferência por telefone.

- Monitoramento de casos

O Ministério da Saúde lançou o TeleSUS, composto de duas ferramentas para orientação da população e monitoramento de casos:

1- Aplicativo Coronavírus SUS - fornece informações sobre a doença e permite a resposta de um questionário para avaliação da saúde, informando sobre medidas a serem seguidas.

2- *Chat online* - acessado através do site (www.saude.gov.br/coronavirus). No *chat*, o paciente pode informar seus sintomas e receber orientações para permanecer em isolamento domiciliar ou procurar um serviço de saúde.

Por meio do atendimento remoto, as pessoas poderão receber a indicação do tratamento adequado sem sair de casa, evitando o risco de contágio local entre os pacientes e profissionais nas unidades de saúde.

Além dessas orientações, o TeleSUS realizará o monitoramento dos pacientes em isolamento domiciliar, acompanhando o desenvolvimento dos sintomas sem que a pessoa precise sair de casa (29).

4.1.2. Medidas de prevenção da transmissão

O reconhecimento precoce de novos casos é primordial para a prevenção da transmissão. Preconiza-se o isolamento imediato de todos os casos suspeitos e confirmados e que se implementem os procedimentos recomendados de prevenção e controle de infecções de acordo com os protocolos locais (28,30).

Atualmente, sabe-se que os casos não detectados e assintomáticos são os maiores responsáveis pela elevada taxa de transmissão de SARS-CoV-2 (31). Ademais, destaca-se que estratégias de contenção e mitigação poderão ser adotadas com vistas a minimizar a propagação exponencial da doença, diminuir a sobrecarga sobre os sistemas de saúde e evitar mortes, conforme projeções recentes (32–34)(**APÊNDICE 1**).

4.2 Precauções

O modo de transmissão do SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidado. Acredita-se que o SARS-CoV-2 seja transmitido por meio de contato e gotículas que se formam quando uma pessoa infectada fala, tosse ou espirra ou aerossóis, nos casos de realização de procedimentos que gerem aerossóis (35). A transmissão pode ocorrer pessoa a pessoa ou a curtas distâncias (36). Entretanto, transmissões por via fecal-oral foram relatadas e evidências recentes sugerem que esse mecanismo não pode ser descartado (36,37).

Com o objetivo de evitar a contaminação e disseminação da doença entre pacientes e profissionais de saúde, recomenda-se a implementação de precauções padrão para todos os pacientes, com uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) adequados (máscara cirúrgica, luvas, proteção ocular e avental).

Pacientes devem ser orientados a cobrir a boca e o nariz com o antebraço ou com lenços descartáveis ao tossir ou espirrar. Caso entrem em contato com secreções, devem higienizar as mãos com álcool 70% ou lavá-las com água e sabão.

Pacientes com sintomas gripais e suspeita da COVID-19 devem utilizar máscaras cirúrgicas enquanto estiverem em áreas comuns (3,38). Além disso, devem ser mantidos em isolamento, de modo que qualquer pessoa que entrar em contato com o paciente deverá utilizar os EPIs adequados (38). Preferencialmente, esses pacientes devem ser colocados em quartos individuais e, na impossibilidade disso, podem ser colocados no mesmo quarto. O ambiente deve ser arejado e os leitos devem ter uma distância de pelo menos um metro (3,38,39).

Equipamentos utilizados no cuidado de pacientes com COVID-19 (como termômetros, estetoscópios e manguitos de esfigmomanômetros) devem ser, preferencialmente, de uso único. Caso seja necessário usar o mesmo material para diferentes pacientes, recomenda-se proceder rigorosamente à limpeza e à desinfecção com álcool 70%, desde que os equipamentos não sejam de tecido (35,38,39).

Deve-se evitar o transporte desses pacientes para outras alas hospitalares. Em caso de necessidade, deve-se utilizar rotas pré-estabelecidas para evitar o contato com pessoas não infectadas (38). O

paciente também deverá utilizar máscara cirúrgica durante o período que permanecer fora de seu quarto (38,40).

Profissionais de saúde devem utilizar EPIs durante o atendimento ao paciente com COVID-19, inclusive durante o transporte. Os equipamentos de proteção individual devem ser retirados cuidadosamente para evitar contaminação acidental do profissional de saúde. Antes e após o contato com o paciente ou com superfícies próximas a ele, deve-se higienizar as mãos com álcool 70% ou realizar a lavagem das mãos com água e sabão (3,38,39).

Para a realização de procedimentos que produzem aerossóis, como a coleta de *swab* de nasofaringe ou orofaringe, a coleta de amostra de vias aéreas inferiores ou intubação orotraqueal, necropsia de tecido pulmonar, entre outros, os profissionais de saúde devem utilizar máscaras N95/PFF2, além dos outros EPIs (luvas, proteção ocular e avental impermeável ou capote)(3,38,39).

A frequência de troca dos EPIs deve, preferencialmente, seguir as orientações do fabricante. Em caso de desabastecimento, deve-se seguir as recomendações da ANVISA(28).

Existem evidências de que o vírus permanece ativo em alguns tipos de superfícies por longos períodos de tempo (41,42), favorecendo a contaminação de pacientes e profissionais envolvidos no cuidado (42). Um estudo sugere que vírus como o SARS-CoV-2, o SARS-CoV e o MERS-CoV podem permanecer por até nove dias em superfícies (43). Desse modo, a desinfecção dessas superfícies deve ser realizada frequentemente. Para a desinfecção de superfícies, pode-se utilizar preparações à base de etanol (entre 62-71%), 0,5% de peróxido de hidrogênio (água oxigenada) ou 0,1% de hipoclorito de sódio (equivalente a uma colher de sopa de água sanitária/L de água). Outros agentes biocidas, como cloreto de benzalcônio a 0,05-0,2% ou digluconato de clorexidina a 0,02%, são menos eficazes(43).

Os desinfetantes com potencial para desinfecção de superfícies incluem aqueles à base de cloro, álcoois, alguns fenóis e alguns iodóforos e o quaternário de amônio. Sabe-se que os vírus são inativados pelo álcool 70% e pelo cloro. Portanto, preconiza-se a limpeza das superfícies do isolamento com detergente neutro, seguida da desinfecção com uma dessas soluções desinfetantes ou outro desinfetante padronizado pelo serviço de saúde, desde que seja regularizado junto à ANVISA (35). Deve-se atentar para a

compatibilidade dos agentes de limpeza com o material dos equipamentos para evitar danos ou mal funcionamento (39). Em áreas em que o contato das superfícies com as mãos é maior, recomenda-se que seja feita limpeza seguida de desinfecção frequentemente (44).

No caso de quartos e alas de pacientes com COVID-19, sempre que possível, o conjunto de materiais utilizados para limpeza e desinfecção deve ser exclusivo. Preferencialmente, o pano de limpeza deve ser descartável (44).

Para o recolhimento dos resíduos, recomenda-se que o profissional responsável utilize os EPIs adequados, como aventais não permeáveis, luvas, óculos de proteção e máscaras (39).

5 TRANSMISSIBILIDADE

A literatura aponta que a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre pessoa a pessoa, sejam elas sintomáticas ou não. Sendo assim, os assintomáticos são fonte de infecção em potencial, espalhando o vírus (45)(46)(47)(48)(49). Contudo, o tempo pelo qual os portadores assintomáticos do SARS-CoV-2 poderiam transmiti-lo ainda não está elucidado.

Um estudo estimou a fração de infecções não documentadas pelo SARS-CoV2 e sua contagiosidade, as quais foram calculadas a partir de um modelo em rede e inferência bayesiana que simulou a dinâmica espaço-temporal das infecções entre 375 cidades chinesas em uma população dinâmica. O modelo considerou as taxas de transmissão de acordo com o tipo de infecção: i) as observadas, presentes em indivíduos infectados com sintomas graves o suficiente para serem confirmadas; e ii) aquelas presentes em indivíduos infectados, porém não documentadas.

A mobilidade da população foi considerada como estimativa da disseminação espacial do SARS-CoV-2. Estimou-se que antes das restrições de mobilidade, 86% de todas as infecções não foram documentadas (IC 95%: 82%–90%). Essas infecções não documentadas foram 55% tão contagiosas quanto as infecções documentadas (IC 95%: 46% a 62%), sendo que as infecções não documentadas foram a fonte de infecção de 79% dos casos documentados. Logo, a fração de infecções por coronavírus não documentada é uma característica epidemiológica crítica para a compreensão do potencial pandêmico da doença (31).

Um estudo relatou carga viral semelhante de SARS-CoV-2 detectada entre pacientes sintomáticos e assintomáticos, porém, entre os pacientes com doenças graves (carga viral maior) e aqueles com apresentações leves a moderadas foram verificadas diferenças na carga viral. (50).

Ainda que haja incertezas e carência de informações epidemiológicas detalhadas, deve-se atentar para minimizar os riscos relacionados (51), pois a proporção relativamente alta de infecções silenciosas pode ter implicações na saúde pública (52).

Tais dados denotam a importância da identificação de pacientes assintomáticos com COVID-19, população por vezes negligenciada, que podem permanecer sem diagnóstico e disseminar a doença para um grande número de pessoas, mas que têm destaque em situações de epidemias (53).

6 DIAGNÓSTICO

O reconhecimento precoce e o diagnóstico rápido são essenciais para impedir a transmissão e fornecer cuidados de suporte em tempo hábil. O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como Síndrome Gripal, na qual o paciente pode apresentar febre e/ou sintomas respiratórios. O diagnóstico sindrômico depende da investigação clínico-epidemiológica e do exame físico (26). A avaliação deve ser realizada de acordo com os índices de gravidade da pneumonia e as diretrizes de sepse (se houver suspeita de sepse) em todos os pacientes com doença severa.

Há informações limitadas disponíveis para caracterizar o espectro da doença clínica. Muitas das informações são baseadas em evidências precoces, na análise de séries de casos e relatórios e em dados de infecções anteriores por coronavírus, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Recomenda-se a consulta das orientações locais e atualizações periódicas divulgadas pelas instituições oficiais de saúde, como o Ministério da Saúde, a ANVISA e os organismos internacionais, como a OMS e a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS).

6.1 História

Recomenda-se uma investigação detalhada do histórico do paciente para determinar o nível de risco da COVID-19 e avaliar a possibilidade de outras causas. A investigação clínico-epidemiológica é crucial para o diagnóstico oportuno e para impedir a transmissão.

Deve-se suspeitar do diagnóstico em pacientes com febre e/ou sinais/sintomas de doença respiratória baixa (por exemplo, tosse, dispneia) que residam ou que tenham estado em território com transmissão sustentada (comunitária) de COVID-19.

Conforme recomendações do Ministério da Saúde, as definições de caso (suspeito, confirmado e curado) devem seguir o seguinte modelo (**Quadro 2**):

Quadro 2: Definições de Casos.

Definição de casos
Caso Provável de Infecção Humana Caso suspeito que apresente resultado laboratorial inconclusivo para 2019-nCoV OU com teste positivo em ensaio de pan-coronavírus.
Caso Confirmado de Infecção Humana Indivíduo com confirmação laboratorial conclusiva para o novo Coronavírus (2019-nCoV), independentemente de sinais e sintomas.
Caso Descartado de Infecção Humana Caso que se enquadre na definição de suspeito e apresente confirmação laboratorial para outro agente etiológico OU resultado negativo para 2019-nCoV.
Caso Excluído de Infecção Humana Caso notificado que não se enquadrar na definição de caso suspeito. Nessa situação, o registro será excluído da base de dados nacional.

Fonte: Ministério da Saúde (54).

Caso Suspeito

Situação 1: Febre E pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros) E histórico de viagem para área com transmissão local, de acordo com a OMS, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU

Situação 2: Febre E pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros) E histórico de contato próximo de caso suspeito para o coronavírus (2019-nCoV), nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU

Situação 3: Febre OU pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais entre outros) E contato próximo de caso confirmado de coronavírus (2019-nCoV) em laboratório, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas.

Entende-se como contato próximo uma pessoa envolvida em qualquer uma das seguintes situações:

1. Estar a dois metros de um paciente com suspeita de caso por 2019-nCoV, dentro da mesma sala ou área de atendimento (ou aeronaves ou outros meios de transporte), por um período prolongado, sem uso de equipamento de proteção individual.

2. Cuidar, morar, visitar ou compartilhar uma área ou sala de espera de assistência médica, ou, ainda, nos casos de contato direto com fluidos corporais, enquanto não estiver em uso do EPI recomendado.

6.2 Apresentação clínica

A apresentação clínica se assemelha a sintomas leves de pneumonia viral e a gravidade da doença varia de leve a grave. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% apresentam doença crítica. Relatórios iniciais sugerem que a gravidade da doença está associada à idade avançada e à presença de condições de saúde subjacentes.

Alguns pacientes podem ser minimamente sintomáticos ou assintomáticos. A triagem em larga escala em áreas não endêmicas pode captar mais desses tipos de pacientes. Foi relatado um curso clínico mais moderado em casos identificados fora da China, com a maioria dos pacientes sendo adultos saudáveis. Com base em uma análise precoce de séries de casos, os sintomas mais comuns e menos comuns são (10,55,56):

Quadro 3. Sintomas dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Sintomas mais comuns	Sintomas menos comuns
<ul style="list-style-type: none">• Febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)• Tosse• Dispneia• Mialgia• Fadiga	<ul style="list-style-type: none">• Anorexia• Produção de escarro• Dor de garganta• Confusão• Tonturas• Dor de cabeça• Dor no peito• Hemoptise• Diarreia• Náusea/vômito

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Dor abdominal• Congestão conjuntival• Anosmia súbita ou hiposmia |
|--|--|

Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam mais de um sintoma, sendo que 15% dos pacientes apresentam febre, tosse e dispneia (56). Alguns pacientes podem apresentar náusea ou diarreia 1 a 2 dias antes do início da febre e dificuldades respiratórias.

6.3 Crianças

A maioria das crianças apresenta sintomas leves, sem febre ou pneumonia. No entanto, podem manifestar sinais de pneumonia na imagem do tórax, apesar de apresentarem sintomas mínimos ou inexistentes (57,58).

6.4 Grávidas

Revisões retrospectivas de grávidas com COVID-19 descobriram que as características clínicas em mulheres grávidas eram semelhantes às relatadas para adultas não grávidas (59–61).

6.5 Exame Físico

Os pacientes podem apresentar febre (com ou sem calafrio), tosse e/ou dificuldade para respirar. A auscultação pulmonar pode revelar estertores inspiratórios, estertores e/ou respiração brônquica em pacientes com pneumonia ou dificuldade respiratória. Pacientes com dificuldade respiratória podem apresentar taquicardia, taquipneia ou cianose acompanhada de hipóxia (17,62–64).

Dessa forma, recomenda-se que o exame físico seja composto de:

- Avaliação do padrão respiratório: tosse e/ou dispneia;
- aferição de temperatura axilar; frequência cardíaca, frequência respiratória e oximetria de pulso;
- auscultação pulmonar: presença de estertores inspiratórios, estertores e/ou respiração brônquica em pacientes com pneumonia ou dificuldade respiratória, e
- avaliação de sinais de cianose e hipóxia.

6.6 Abordagem clínica inicial

Recomenda-se solicitar as seguintes investigações iniciais em todos os pacientes com doença grave²(17,62–64) (Ver **Figura 1** a seguir):

- Oximetria de pulso;
- gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbia ou acidose);
- TC de tórax;
- teste rápido para a influenza;
- RT-PCR – SARS-CoV-2;
- glicemia;
- ureia;
- bilirrubina total e frações;
- D-dímero;
- hemograma completo;
- coagulograma (TAP e TTPa);
- marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa, dependendo da disponibilidade);
- troponina sérica; e
- lactato desidrogenase sérica.

As anormalidades laboratoriais mais comuns em pacientes com doença grave são: leucopenia, linfopenia, leucocitose e transaminases hepáticas elevadas. Outras anormalidades incluem neutrofilia, trombocitopenia e elevação de creatinina sérica.

6.7 Testes diagnósticos

O teste recomendado para o diagnóstico laboratorial de COVID-19 é o teste PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que amplifica sequências de RNA do vírus, possibilitando sua identificação (65). Entretanto, deve-se observar que a sensibilidade do PCR é reduzida, quando são utilizadas amostras com baixa carga viral, e que esse possui algumas desvantagens, tais como o tempo

² São definidos como casos graves aqueles que apresentam febre alta, pneumonia ou dificuldade de respirar. Fonte: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875

necessário entre a coleta e a disponibilização do resultado, a necessidade de estrutura física especializada e de equipe técnica qualificada.

A acurácia diagnóstica do PCR para o diagnóstico laboratorial de COVID-19 parece ser influenciada pelo tipo de amostra coletada para a realização do teste e do tempo de evolução do quadro (66,67). As amostras mais frequentemente utilizadas incluem *swab* de nasofaringe ou orofaringe (68), embora inexistam, até o momento, evidências que possam basear recomendações inequívocas sobre a melhor forma de coleta de material para a realização do PCR. Deve-se ressaltar que as técnicas empregadas na realização dos testes de RT-PCR também podem influenciar na acurácia diagnóstica do teste (69).

Os testes sorológicos com identificação de anticorpos IgM e IgG ao SARS-CoV-2, aplicados como testes rápidos ou processados em laboratório, não são recomendados para a confirmação diagnóstica de pacientes com sintomas de início recente. Embora esses testes apresentem boa acurácia diagnóstica em pacientes com tempo de evolução do quadro superior a oito dias, o tempo de janela imunológica reduz a sensibilidade do teste, quando aplicado em fases mais precoces (70,71). O papel dos testes rápidos no rastreio de pessoas assintomáticas ou na identificação de pessoas com anticorpos IgM com o intuito de presumir imunidade adquirida permanece incerto.

Deve-se observar que o número de testes rápidos com aprovação pela ANVISA vem aumentando rapidamente. A aprovação de novos testes para diagnóstico da COVID-19 segue a resolução RDC nº 348, de março de 2020, que define critérios e procedimentos extraordinários e temporários, em virtude da emergência de saúde pública. Os testes rápidos estão divididos em duas categorias: i) testes para detecção de anticorpos de SARS-CoV-2 em amostras de sangue total, soro e plasma; e ii) testes de *swab* de nasofaringe e/ou orofaringe para detecção do antígeno viral por técnicas de imunofluorescência.

Os registros dos testes apresentam resultados de acurácia diagnóstica, realizados pelos próprios fabricantes. Os valores altos de acurácia devem ser interpretados com cautela, já que não foram apresentadas as características clínicas dos pacientes testados, em termos de tempo de evolução dos sintomas e em relação à gravidade da doença. O papel dos testes rápidos com detecção de antígenos virais permanece

incerto, devido à ausência de estudos avaliando a sua acurácia, e às variações do seu desempenho em função do tempo de evolução do quadro.

Considerando as limitações acima, a exclusão do diagnóstico de COVID-19 não deve ser feita apenas por avaliação isolada de resultados dos exames laboratoriais, pois no caso de um estágio inicial da infecção, falsos negativos são esperados, em razão da ausência ou de baixos níveis dos anticorpos e dos antígenos de SARS-CoV-2 na amostra. Essa possibilidade justifica a testagem sequencial em pacientes com quadro clínico compatível.

A presença de resultados positivos no teste de PCR e nos testes sorológicos é altamente sugestiva de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, considerando que a especificidade desses testes é alta e que não há evidências de reatividade cruzada nos estudos publicados (69–71).

6.8 Culturas de sangue e escarro

Recomenda-se coletar amostras de sangue e escarro para cultura em todos os pacientes para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior, especialmente em pacientes com histórico epidemiológico atípico. Estudo recente, desenvolvido na China, indicou que amostras de escarro geralmente apresentaram cargas virais mais altas do que aquelas obtidas por *swab* de garganta (72). Esta informação ainda precisa ser confirmada em outros estudos mais robustos, mas indica possíveis alterações em futuras recomendações sobre as coletas de amostra(72). As amostras devem ser coletadas antes do início dos antimicrobianos empíricos, se possível (17,62–64).

6.9 Exames de imagem

Todos os procedimentos de imagem devem ser realizados de acordo com os procedimentos locais de prevenção e controle de infecções para impedir a transmissão (17,62–64).

6.9.1. Raio-X do tórax

Recomenda-se solicitar radiografia de tórax em todos os pacientes com suspeita de pneumonia. Infiltrados pulmonares unilaterais são encontrados em 25% dos pacientes e infiltrados pulmonares bilaterais em 75% dos pacientes (17,73).

6.9.2. Tomografia computadorizada (TC) do tórax

- Recomenda-se solicitar uma tomografia computadorizada do tórax em todos aqueles pacientes com acometimento do trato respiratório inferior (**Figura 1**). Achados anormais de tomografia computadorizada do tórax foram relatados em até 97% dos pacientes (17,62–64).
- A tomografia computadorizada geralmente mostra múltiplas áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de opacidade ou consolidação em vidro fosco na maioria dos pacientes (62–64).
- Pequenas opacidades nodulares em vidro fosco são o achado mais comum em crianças. A consolidação com sinais de halo circundantes é um achado típico em crianças (17,62–64).
- A evidência de pneumonia viral na TC pode preceder um resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 em alguns pacientes. No entanto, anormalidades na imagem da TC podem estar presentes em pacientes assintomáticos. Alguns pacientes podem apresentar um achado normal em TC de tórax, apesar de um RT-PCR positivo (62–64).

7 TRATAMENTO

7.1 Triagem e identificação de fatores de risco

Inicialmente, é imprescindível elencar as características clínicas dos pacientes que procuram os serviços de saúde. Conforme os parâmetros estabelecidos na seção “diagnóstico”, os casos suspeitos e confirmados precisam ser tratados em hospitais designados com condições efetivas de isolamento e proteção. É necessário estabelecer grupos de gravidade, com critérios que permitam direcionar adequadamente o paciente, otimizando a utilização de leitos e evitando a superlotação hospitalar e o aumento da propagação da infecção. A decisão de admissão e alta na UTI deve ser discutida diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Nos casos de suspeita de COVID-19, o paciente deve ser colocado em um quarto isolado e todos os princípios de prevenção e controle de infecção devem ser tomados, tal como nos casos confirmados (74,75).

Algumas séries de caso mostraram que a presença de fatores e comorbidades como diabetes, hipertensão e doença coronariana estão relacionados ao maior risco de morte por COVID-19 (76,77). Além disso, idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, creatinina, procalcitonina e tempo de protrombina também foram preditores para morte. Em uma análise por regressão múltipla, a idade avançada, o aumento de D-dímero e o aumento no *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), foram preditores independentes de morte. Adicionalmente, um estudo mostra que aqueles pacientes que progrediram de síndrome de angústia respiratória aguda (SRAG) para morte eram mais idosos, minoritariamente apresentavam febre alta (≥ 39) e com elevação de bilirrubina, ureia, proteína C reativa e D-dímero (77).

Sendo assim, recomenda-se uma estratificação de risco que norteie a conduta clínica, direcionando o paciente conforme a sua situação clínica e otimizando a logística hospitalar (**APÊNDICE 2**).

Sugere-se a estratificação de fatores de risco para complicações clínicas(78–80) e as condutas e direcionamento de leito/alta, conforme a **FIGURA 1** a seguir.

Figura 1: Fluxograma para atendimento de paciente com sintomas respiratórios (Elaboração: Hospital Alemão Oswaldo Cruz).



No atendimento inicial, os pacientes devem ser estratificados de acordo com sintomas respiratórios relacionados ao trato respiratório superior ou inferior e fatores de risco para a COVID-19. Estratificar todo paciente no primeiro atendimento de acordo com:

1) Sintomas Respiratórios

a) Trato respiratório superior

- i- Tosse, coriza, dor de garganta ou febre
- ii- Ausência dos critérios atribuídos ao trato respiratório

b) Trato respiratório inferior

i- SatO₂ < 92% e/ou FR > 22

2) **Fatores de risco para complicações clínicas**

i) Idade ≥ 65 anos

ii) Presença de comorbidades (hipertensão, diabetes, doença pulmonar prévia, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, imunossupressão, câncer).

iii) Uso de corticoide ou imunossupressores

A) Baixo risco: ausência dos fatores acima;

B) Alto risco: presença de um ou mais dos fatores de risco acima

Quadro 4 Critérios de internação UTI versus Unidade de internação (Elaboração: Hospital Alemão Oswaldo Cruz).

Critérios de internação em UTI	Critérios de internação em unidade de internação
<ul style="list-style-type: none"> • qSOFA ≥ 2 • qSOFA = 1 e sO₂ ≤ 92% • Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva • Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 92% 	<ul style="list-style-type: none"> • qSOFA = 1 • Saturação < 92% em ar ambiente • Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem <p><u>Critérios avaliados para calcular qSOFA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória > 22 irpm (1 ponto) • Pressão arterial sistólica < 100 mmHg (1 ponto) • Alteração do nível de consciência (1 ponto)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão arterial (PAM < 65 mmhg ou PAS < 90 mmhg) • Frequência respiratória acima de 30 ipm persistente • Rebaixamento do nível de consciência 	

7.2 Internação, oxigenoterapia e técnicas de ventilação

Para aqueles pacientes admitidos em unidade de internação ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI), são apresentadas as seguintes sugestões (75):

- O paciente deve estar acamado, sendo monitorado quanto a sinais vitais (frequência cardíaca, saturação de oxigênio no pulso, frequência respiratória, pressão arterial) e recebendo tratamento de suporte.
- O paciente deve ser monitorado por hemograma, PCR, procalcitonina, função orgânica (enzima hepática, bilirrubina, enzima do miocárdio, creatinina, nitrogênio, ureia, volume da urina etc.), coagulação e imagem torácica.
- Nos casos indicados, o paciente deve receber oxigenoterapia eficaz, incluindo cateter nasal, oxigênio com máscara, oxigenoterapia nasal de alto fluxo (HFNO), Ventilação Não Invasiva (VNI) ou ventilação mecânica invasiva.
- A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode ser considerada nos pacientes com hipoxemia refratária difícil de ser corrigida pela ventilação pulmonar.

Para os pacientes com leve desconforto respiratório, é recomendado o uso de cateter nasal de oxigênio com 2 L/min. A opção de oxigenoterapia para pacientes com infecções respiratórias graves, dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque é recomendada com uma taxa de fluxo inicial de 5 L/min e a taxa de fluxo de titulação deve atingir a saturação de oxigênio alvo (adultos: SpO₂ ≥ 90% em pacientes não grávidas, SpO₂ ≥ 92-95% em pacientes grávidas; crianças: SpO₂ ≥ 94 % em crianças com dispneia obstrutiva, apneia, dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma ou convulsões e ≥ 90% em outras crianças)(75). Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal (81,82) (**APÊNDICE 2**).

Sobre o uso da ECMO, até o momento não existem evidências claras de seu benefício em pacientes com COVID-19. As diretrizes provisórias da OMS recomendam oferecer ECMO a pacientes elegíveis com síndrome do desconforto respiratório agudo (SRAG) relacionada à doença por coronavírus 2019 (COVID-19). A utilização do equipamento é recomendada pela OMS em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que

contem com uma equipe capacitada para a utilização do equipamento (15,16). A Organização Extracorpórea de Suporte à Vida (ELSO - *The Extracorporeal Life Support Organization*) orienta que o uso de ECMO em pacientes com COVID-19 irá depender do caso e deve ser reavaliado regularmente com base na carga geral do paciente, na capacitação da equipe e em outros recursos. A Associação Americana para o Cuidado Respiratório (AARC- *American Association for Respiratory Care*) também recomenda o uso de ECMO apenas em adultos ventilados mecanicamente e com hipoxemia refratária em pacientes cuidadosamente selecionados com COVID-19 e SRAG grave. As evidências disponíveis de populações semelhantes de pacientes sugerem que pacientes cuidadosamente selecionados com SARS grave que não se beneficiam do tratamento convencional podem ser bem-sucedidos com a ECMO veno-venosa (**APÊNDICE 3**).

7.2.1. Critérios para intubação

O momento de intubação – levando-se em consideração as consequências desta – ainda é uma decisão que carece de evidências de alta qualidade para orientação em pacientes diagnosticados com COVID-19. Recomenda-se que a intubação endotraqueal deve ser realizada nas seguintes situações(75,83–85): i) no caso de pacientes graves, sem alívio dos sintomas (desconforto respiratório persistente e/ou hipoxemia) após oxigenoterapia padrão; ii) quando os sintomas (dificuldade respiratória, frequência respiratória $>30/\text{min}$, índice de oxigenação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas.

Adicionalmente, sugere-se considerar a intubação em pacientes cujos sintomas persistem ou exacerbam a dificuldade respiratória após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas. A decisão de intubação deve ser oportuna, considerando a avaliação pelo médico assistente (75,83–85) (**APÊNDICE 4**).

O suporte respiratório deve ser oferecido a pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e SARS. A HFNO ou a VNI podem ser selecionadas quando a cânula nasal ou a oxigenoterapia com máscara forem ineficazes(75).

Ao fazer uso de ventilação mecânica não invasiva é preciso seguir as recomendações de precaução respiratória adequada para não expor a equipe assistencial a riscos ocupacionais.

7.2.2. Cuidados na utilização de instrumentos de auxílio respiratório

A intubação de pacientes críticos com o vírus SARS-CoV-2 foi associada a episódios de transmissão do vírus aos profissionais de saúde. Assim, as equipes de cuidados intensivos e anestesiologia devem estar preparadas para a chegada de pacientes infectados com SARS-CoV-2 e devem apresentar estratégias para diminuir o risco de infecção cruzada para os profissionais da saúde (83,86). Nesse sentido, são feitas algumas recomendações acerca do uso de instrumentos de auxílio respiratório:

- **Oxigênio suplementar:** cabe fornecer a pacientes com doença respiratória leve. Evitar oxigênio umidificado para reduzir o risco de aerossolização e possível propagação viral, embora o isolamento aéreo apropriado possa evitar essa preocupação(87).
- **Cânulas nasais de alto fluxo (HFNC):** devem ser limitadas a pacientes em isolamento respiratório apropriado porque podem causar um aumento no risco de propagação viral através da geração de aerossóis(87).
- **Nebulização de medicamentos:** deve ser evitada, principalmente fora do isolamento respiratório, devido ao risco de aerossolização e propagação viral.
- **Broncodilatadores:** devem ser administrados com inaladores de dose calibrada(87).
- **CPAP/BiPAP:** deve ser evitado em pacientes com COVID-19 e nunca deve ser usado fora de um isolamento respiratório apropriado. Em teoria, as unidades de CPAP/BiPAP com filtro de expiração poderiam ser usadas para apoiar pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória em isolamento respiratório apropriado; no entanto, a alta incidência de vazamento de máscara de CPAP/BiPAP pode tornar a filtragem incompleta. O uso do CPAP/BiPAP pode aumentar o risco de deterioração tardia, levando à necessidade de intubação emergente e a um maior risco de erros na colocação de EPI, devido às pressões do tempo para ressuscitar.

- **Intubação(87):**

- 1) Todos os profissionais da sala devem estar usando EPI adequado.
- 2) O procedimento deve usar uma técnica de intubação de sequência rápida para otimizar o sucesso da primeira tentativa.
- 3) Todo o equipamento e medicamentos necessários devem estar disponíveis na sala no momento da tentativa de intubação.
- 4) O número de pessoas na sala no momento da intubação deve ser minimizado apenas para membros essenciais da equipe.
- 5) A videolaringoscopia deve ser usada, idealmente com uma tela separada da lâmina, para evitar colocar a face do profissional que está realizando o procedimento perto do paciente.
- 6) Se uma via aérea difícil for prevista, uma intubação broncoscópica flexível pode ser realizada usando um vídeo broncoscópio com a tela afastada do paciente, caso disponível.
- 7) Uma vez feita a intubação, todo o gás expirado no ventilador deve ser filtrado.
- 8) Os médicos devem considerar fortemente o pneumotórax em qualquer paciente ventilado com deterioração respiratória súbita.
- 9) O uso de pinças retas fortes é importante para clampar o tubo quando houver necessidade de mudança de circuitos/ventiladores, com o objetivo de minimizar a aerossolização. Pelo mesmo motivo, deve-se considerar a conexão direta ao ventilador de transporte, que deve utilizar o mesmo circuito dos ventiladores da unidade de terapia intensiva de referência.
- 10) A preferência pelo uso de materiais de transporte é para sempre lembrar a necessidade do transporte rápido ao destino definitivo do caso, além de evitar a contaminação de outros materiais, deixando o setor pronto para receber outros pacientes.
- 11) Para confirmar a intubação orotraqueal é imprescindível a capnografia, principalmente no contexto de visualização difícil causada pelo uso do EPI, seguida de radiografia de tórax (sem ausculta).

7.3 Tratamento Sintomático e medidas de suporte

O tratamento sintomático compreende opções para o controle da febre, dor, tosse seca e náusea (88–90). Dessa forma, sugere-se a utilização de antipiréticos, analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos, sempre que haja indicação clínica, respeitando o quadro do paciente e as contraindicações adjacentes.

No caso específico da analgesia e controle da febre, recomenda-se, preferencialmente, dipirona ou paracetamol. A OMS, a partir do pronunciamento de autoridades sanitárias francesas e do estudo de Fang et al. (2020) (91), recomendou, inicialmente, que fosse evitado o uso de ibuprofeno em pacientes com COVID-19, com base no mecanismo de replicação do SARS-CoV-2. Posteriormente, no dia 19 de março de 2020, a OMS voltou atrás nessa recomendação (92). Sendo assim, amparada nas evidências e incertezas sobre a utilização de ibuprofeno, a recomendação é preferencial ao paracetamol e à dipirona. Pacientes que fazem uso continuado de ibuprofeno não devem interromper o tratamento sem que haja recomendação médica expressa(91,93) (**APÊNDICE 5**).

Ademais, é importante garantir a adequada suplementação energética com estímulo à ingestão de dieta balanceada ou adaptada às necessidades do paciente. Nutrição enteral pode ser introduzida quando o paciente não puder ingerir alimentos na rotina oral (75).

É importante que seja feito o manejo adequado do paciente, de forma a evitar úlceras por pressão. São indicados inibidores da bomba de próton (ex: omeprazol) naqueles pacientes com risco de sangramento gastrointestinal (ventilação mecânica ≥ 48 h, disfunção da coagulação, terapia de substituição renal, doença hepática, e maior pontuação de falência de órgãos [*SOFA score*]) (75).

Para pacientes com dispneia, tosse, sibilos, SARS e dificuldade respiratória devido ao aumento da secreção das vias respiratórias, sugere-se o uso de anticolinérgicos (ex. brometo de ipratrópio). Naqueles pacientes com disfunção de coagulação, para reduzir o risco de tromboembolismo, pode-se utilizar um anticoagulante, como a heparina (75).

A indicação de terapias farmacológicas de suporte deve seguir as orientações em bula e respeitar as eventuais contraindicações presentes.

7.4 Tratamento farmacológico específico

Até o momento, não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19.

Desde o final de 2019 vários estudos estão sendo realizados na busca de alternativas terapêuticas para o tratamento da COVID-19. Alguns estudos avaliaram antivirais (88,90,94–98), corticosteroides (55,77,99–105), antimaláricos (106,107) e até anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina [iECA] e bloqueadores do receptor de angiotensina [BRA]) (1,91,108–110) para o tratamento da pneumonia por COVID-19 ou seus efeitos na doença. No entanto, cabe ressaltar que a grande maioria das terapias não possui registro em bula para uso em COVID-19 (uso *off-label*). Adicionalmente, muitos dos estudos são baseados no mecanismo de funcionamento dos fármacos, sendo essencialmente teóricos. Exceto em caso particular (94), a evidência disponível até o momento é de muito baixa qualidade.

No momento existem vários estudos em elaboração ou ainda sendo registrados, no intuito de identificar potenciais tratamentos da COVID-19. O constante acompanhamento dos resultados dos ensaios em curso e novas publicações são de extrema relevância para compor a literatura científica que poderá embasar, em breve, recomendações sobre o tratamento da COVID-19.

No dia 23 de março de 2020, o diretor geral da OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunciou a realização de um grande estudo clínico para testar medicamentos com atividade antiviral contra SARS-CoV-2 (111). Esse estudo já possui registro de protocolo (NCT04321616) e se propõe a avaliar os medicamentos remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxiclороquina e interferon beta. No Brasil, a Fiocruz é uma parceira nessa iniciativa da OMS.

Ademais, outros ensaios clínicos estão sendo alinhados no país, como o estudo Alliance (NCT04321278) e o estudo clínico de coalizão entre os hospitais de excelência, ambos objetivando avaliar a eficácia de alguns regimes terapêuticos.

7.4.1. Antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina)

Até o dia 23 de março de 2020, foram identificados dois estudos clínicos, com resultados divergentes, sobre o uso de hidroxicloroquina (107,112). Os dois estudos são pequenos e com alto risco de viés, principalmente associado à falta de mascaramento. O estudo de Gautret et al. (107) mostrou que a administração de 600 mg/dia de hidroxicloroquina levou à remissão viral de 70% dos pacientes (n= 22), no sexto dia de tratamento, enquanto o grupo controle obteve o percentual de 12,5% (n= 20) (p= 0,001). Adicionalmente, no dia 6 após a inclusão, 100% dos seis pacientes tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina tiveram remissão viral (107). No entanto, o estudo de Chen et al. (112) não encontrou diferença na taxa de negatificação da carga viral após sete dias (86,7% versus 93,3%; p> 0,05), ao comparar o grupo que recebeu hidroxicloroquina 400mg/1x dia por 5 dias (n= 15) com o grupo controle (tratamento convencional, n= 15). Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo (112) (**APÊNDICE 6**).

Considerando iniciativas de pesquisa com o uso da substância cloroquina(107,113,114) e a disponibilidade deste medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), foi publicada a NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS, de primeiro de abril de 2020, orientando sobre a possibilidade de uso do medicamento, em casos confirmados e a critério médico, como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas.

Ressalta-se que essa iniciativa corrobora com a inserção de instituições brasileiras nos estudos clínicos em curso, como, por exemplo, o *Solidarity trial* da OMS (111). **No entanto, a sugestão de uso da cloroquina e respectivas doses pode ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas**(15).

As formas e posologia sugeridas para uso da cloroquina estão descritas no **Quadro 5** a seguir, conforme Nota Informativa N. 6/2020 - DAF/SCTIE/MS(15).

Quadro 5 Recomendação de uso da cloroquina - Indicações na terapia adjuvante nas formas graves.

Situação clínica	Recomendação	Considerações
Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19* Casos críticos da COVID-19**	<u>cloroquina (***)</u> : 3 comprimidos de 150 mg 2x/dia no primeiro dia (900 mg de dose de ataque), seguidos de 3 comprimidos de 150 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (450 mg/dia) OU <u>hidroxicloroquina</u> : 1 comprimido de 400 mg 2x/dia no primeiro dia (800 mg de dose de ataque), seguido de 1 comprimido 400 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (400 mg/dia)	Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início da terapia, pois há risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes que prolongam o intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes.
<p>*Dispneia, frequência respiratória \geq 30/min, SpO₂ \leq 93%, PaO₂/FiO₂ < 300 e/ou infiltração pulmonar > 50% dentro das 24 a 48 h.</p> <p>**Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.</p> <p>***Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de 7,5 mg/Kg peso.</p>		

A escolha de antibioticoterapia, associada aos regimes descritos acima, ficará a critério da equipe médica do hospital, de acordo com as recomendações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) local.

Por meio desta Nota Informativa, é recomendado (15):

- Realizar ECG antes do início da droga e acompanhar durante toda a internação o intervalo QT, pois a cloroquina pode aumentar esse intervalo, especialmente se utilizada com outras drogas que prolongam o QT. A suspensão se dará por avaliação clínica individualizada.
- Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%.

Estudos sobre o uso da cloroquina estão em curso e as evidências publicadas serão alvo de atualização nestas diretrizes. Ressalta-se que uma publicação recente apresentou que o uso da cloroquina reduziu o tempo para recuperação clínica e promoveu a remissão da pneumonia em pacientes com COVID-19 que participaram desse estudo (115). No entanto, cabe aqui enfatizar que existe um alto risco de viés atrelado aos resultados dos estudos publicados até o momento. Sendo assim, os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela.

O Ministério da Saúde está monitorando os estudos de eficácia e segurança da cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 e, em qualquer momento, poderá modificar sua recomendação quanto ao uso destes fármacos, baseado na melhor evidência disponível.

7.4.2. Antibioticoterapia

Dentre as modalidades de terapia de suporte empregadas, os antibióticos estão presentes com certa frequência nos regimes terapêuticos testados em pacientes com COVID-19. Alguns exemplos são a azitromicina, vancomicina, ceftriaxona, cefepima e levofloxacino (88–90,96,97,116–118).

Deve-se evitar o uso inadequado de drogas antibacterianas, especialmente a combinação de drogas antibacterianas de amplo espectro. O aprimoramento da vigilância bacteriológica deve ser realizado e prontamente administrados os medicamentos antibacterianos apropriados quando ocorrer infecção bacteriana secundária (75).

De acordo com as manifestações clínicas dos pacientes, se a infecção bacteriana associada não puder ser descartada, pacientes leves podem tomar medicamentos antibacterianos contra pneumonia adquirida na comunidade, como amoxicilina, azitromicina ou fluoroquinolonas (75).

7.4.3 Corticosteroides

A utilização de corticosteroides ainda é controversa. Enquanto alguns estudos sugerem benefícios em subpopulações específicas (10,77,104,119), outros sugerem piora, aumento de carga viral e aumento do tempo de internação (101). Estudos sugerem que pacientes em quadros mais graves

de pneumonia por COVID-19, com SARS ou choque utilizam corticosteroides em maior proporção que pacientes em quadros leves e moderados (10,55,77,119). Um estudo observacional mostrou que no grupo de pacientes com SRAG e uso de corticosteroides, verificou-se a redução do risco de morte (HR= 0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), p= 0,003) em relação a quem não utilizou corticosteroides (77).

A OMS e o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA, recomendam que os corticosteroides não sejam utilizados no tratamento de SARS por COVID-19, a menos que haja outra indicação em que seu uso é preconizado, como em episódios de exacerbação de asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ou em casos de choque séptico (99,105) **(APÊNDICE 7)**.

7.4.4. Antivirais

Estudos com resultados publicados até o momento avaliaram os antivirais lopinavir/ritonavir, remdesivir e umifenovir. Cabe ressaltar que o remdesivir ainda está em teste/uso compassivo e não possui registro na ANVISA. O umifenovir também não possui registro para uso no Brasil.

A melhor evidência encontrada até o momento mostra que não houve superioridade do uso *add-on* da terapia combinada de lopinavir/ritonavir (800/200 mg/dia) para o tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 (94). Ademais, um estudo observacional mostrou que essa combinação é inferior à sua associação com umifenovir (95). No entanto, trata-se de evidência fraca para a tomada de decisão.

Estudos de séries de caso pequenas mostraram resultados positivos para carga viral, não necessidade de ventilação invasiva e alta em pacientes que utilizaram lopinavir, lopinavir/ritonavir ou remdesivir (88–90,96,97,116–118). Cabe ressaltar que esses estudos não apresentavam comparadores, continham muitos vieses e, como a inserção do tratamento antiviral usualmente não foi precoce, a melhora pode estar associada ao curso clínico da doença e não à intervenção.

Existem registros de ensaios clínicos com os seguintes antivirais: darunavir cobicistate, lopinavir/ritonavir, umifenovir, favipravir, remdesivir, danoprevir/ritonavir, interferon, oseltamivir, ASC09F e ribavirina. No entanto, esses estudos ainda não possuem resultados (Ver seção MHT a seguir).

Sendo assim, a não ser em um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica devidamente registrada no país, o uso rotineiro de antivirais não é indicado para o manejo de pacientes com COVID-19 (**APÊNDICE 8**).

7.4.6. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA)

Estudos ressaltam o fato de o SARS-CoV-2 se ligar aos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA2) e, com isso, aumentar a sua capacidade de disseminação e patogenicidade (1,91,109). Com isso, ressaltaram que pacientes com comorbidades cardiovasculares e/ou em uso de iECA e BRA podem ter maior risco de agravamento com COVID-19.

Por outro lado, dois estudos (108,120) sugerem que pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentam elevação da concentração de angiotensina II, aumentando a permeabilidade pulmonar e, conseqüentemente, a patogenicidade da COVID-19. Sendo assim, esses autores propõem que os iECAs e BRAs podem ser opções terapêuticas para SARS-CoV-2, pois levam à diminuição da concentração de angiotensina II e redução da permeabilidade pulmonar.

Essa incerteza advinda das evidências insuficientes e conflitantes até o momento gerou alarde quanto à manutenção desses tratamentos em pacientes de risco para COVID-19, como hipertensos, cardiopatas e diabéticos.

As sociedades americana, europeia e brasileira de cardiologia (121–123) — esta última endossada pelo Ministério da Saúde (124) — publicaram cartas de esclarecimento, nas quais ressaltavam a fraca evidência disponível até o momento e assinalavam que qualquer decisão quanto ao abandono das terapias de iECA e BRA era precipitada. As sociedades ainda recomendaram que as melhores práticas de cuidado sejam seguidas para garantir a eficácia dos tratamentos, até que outros estudos mais robustos possam provar o verdadeiro efeito do SARS-CoV-2 no mecanismo do receptor ECA2, bem como o papel dos iECAs e BRAs na patogenia do SARS-CoV-2.

Dessa forma, com base na evidência disponível até o momento, não é recomendado o uso de iECA (como o captopril ou maleato de enalapril) e BRA (como a losartana potássica) como opções terapêuticas para a COVID-19. Pacientes hipertensos, com doenças cardiovasculares ou diabéticos que já

utilizam estas classes medicamentosas como terapia, não devem abandoná-las, a não ser quando expressamente indicado por médico assistente **(APÊNDICE 9)**.

8 CASOS ESPECIAIS

8.1 Gestantes

Os dados sobre a apresentação clínica e os resultados perinatais após a infecção pela COVID-19 durante a gravidez e/ou puerpério ainda são limitados (125). As consequências que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode trazer à gestação ainda são incertas (sem evidências), até o momento, no que concerne a resultados graves para mães e bebês. Contudo, a possibilidade de agravamento em gestantes não pode ser descartada (126). Sabe-se que a família de vírus SARS pode causar aborto, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e morte materna (127)(128). Dessa forma, uma avaliação bimestral por profissional de saúde é imprescindível, para a verificação de complicações na gravidez (59).

Até o momento, não há evidências que comprovem transmissão vertical do SARS-CoV-2 (isto é, da mãe para o bebê). Uma revisão de casos mostrou que quando a infecção se manifestou no terceiro trimestre de gestação, as amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, corrimento vaginal e leite materno foram negativas(129)(130)(131). Contudo, suspeita-se de transmissão perinatal, baseada em um caso (130)(59). Informações sobre o efeito da COVID-19 no curso e no resultado da gravidez no primeiro e segundo trimestres ainda não estão disponíveis (131).

Considerando que a transmissão assintomática de COVID-19 pode ser possível em mulheres grávidas, todas as mulheres com histórico epidemiológico de contato devem ser cuidadosamente monitoradas. Até o momento, não há evidências de que as mulheres grávidas apresentem sinais e/ou sintomas diferentes ou maior gravidade de doença(125).

As gestantes com suspeita ou confirmação de COVID-19 devem ser tratadas com terapias de suporte, levando em consideração as adaptações fisiológicas da gravidez. O uso de agentes terapêuticos em investigação fora de um protocolo de pesquisa deve ser guiado por uma análise de risco-benefício individual baseada no benefício potencial para a mãe e a segurança do feto, com consulta de um especialista em obstetrícia (132).

Todas as mulheres grávidas com ou em recuperação da COVID-19 devem receber aconselhamento e informações necessárias relacionadas ao risco potencial de eventos adversos na gravidez. Logo, consultas multidisciplinares de especialistas em obstetrícia, perinatal, neonatal e

terapia intensiva são essenciais, pois é durante esses eventos que as gestantes serão capacitadas e incentivadas a participar de cuidados pré-natais, pós-parto ou pós-aborto, conforme apropriado. Cuidados adicionais devem ser fornecidos se houver alguma complicação (125).

O parto deve ser individualizado com base em indicações obstétricas e nas preferências da gestante. A OMS recomenda que a cesariana seja realizada apenas quando justificada clinicamente. As decisões sobre o parto de emergência e a interrupção da gravidez são desafiadoras e baseadas em muitos fatores, como idade gestacional, gravidade da condição materna, viabilidade e bem-estar fetal (125)(132).

Para mulheres com risco de parto prematuro, a OMS recomenda administração de corticosteroides da 24^a à 34^a semana de gestação quando não houver evidências de infecção materna, bem como a disponibilidade de cuidados adequados durante o parto e ao recém-nascido. No caso de COVID-19 leve, os benefícios clínicos dos corticosteroides no período antenatal podem superar os riscos de danos à mãe. Nesses casos, deve-se discutir com a mulher os potenciais riscos e benefícios a ela e ao neonato pré-termo (105).

Um resumo dos principais aspectos relacionados à gravidez em sua interface com a COVID-19 é exibido a seguir:

Quadro 6: Manejo de COVID-19 em gestantes.

Manejo de COVID-19 em gestantes
<ul style="list-style-type: none">• Procedimentos para controle de infecções e isolamento precoce: limitar o acesso de visitantes e profissionais de saúde a quartos de pacientes com uma confirmação ou caso suspeito.• Considerar oxigenoterapia precoce (saturações alvo de O₂ ≥95% e/ou pO₂ ≥70mmHg).• Considerar ventilação mecânica precoce quando houver evidência de avanço da insuficiência respiratória. Técnicas de ventilação não invasiva podem ter um pequeno aumento do risco de aspiração em gravidez.• Prevenção de sobrecarga de fluidos: utilizar fluidos intravenosos de maneira conservadora, a menos que haja instabilidade cardiovascular.• Controle empírico de antibióticos: considerar terapia antimicrobiana devido ao risco de infecções bacterianas sobrepostas.• Rastreamento de outras infecções respiratórias virais e infecções bacterianas (devido ao risco de coinfeções).

- Considerar o tratamento empírico para a gripe, enquanto se aguarda o teste diagnóstico.
- Se houver suspeita de choque séptico, instituir um tratamento imediato e direcionado.
- Não utilizar rotineiramente corticosteroides, pois o uso de esteroides para promover a maturidade fetal em parto prematuro antecipado pode ser considerado individualmente.
- Monitoramento da frequência cardíaca fetal.
- Monitoramento da contração uterina.
- Planejamento individualizado do parto.
- Abordagem baseada em equipe multidisciplinar.
- Alterações no padrão da frequência cardíaca fetal podem ser um indicador precoce da piora da respiração materna.
- Deve-se avaliar com cautela se o parto fornece benefícios a uma gestante gravemente doente.
- A decisão quanto ao parto deve considerar a idade gestacional do feto e deve ser feita em conjunto com o neonatologista.

Fonte: Fiocruz (133).

8.2 Pacientes com Doença Cardiovascular (DCV)

Pacientes com doença cardiovascular são especialmente vulneráveis a infecções respiratórias e estão entre os indivíduos com maior risco para desenvolver as complicações da COVID-19.

Recomenda-se que pacientes com doença cardiovascular e infecção por SARS-CoV-2 sejam monitorados com eletrocardiograma, ecocardiograma e hemodinâmica, em associação à dosagem seriada de troponinas e dímero D (marcadores de mau prognóstico) e ao acompanhamento das possíveis complicações (**APÊNDICE 10**).

Abaixo são descritas as principais complicações cardíacas identificadas nos pacientes com COVID-19.

Lesão cardíaca aguda

A lesão cardíaca aguda é definida nos estudos de Zhou et al. (2020) e Wang et al. (2020) como a elevação nos níveis séricos de biomarcadores cardíacos (como a troponina I cardíaca alta) acima do limite superior de

referência do percentil 99, ou se novas anormalidades forem evidenciadas na eletrocardiografia e na ecocardiografia (134,135).

A incidência de lesão cardíaca aguda nos pacientes com COVID-19 hospitalizados varia entre 7%, 8%, 12%, 17% e 22% nos estudos de Ruan et al. (2020), Li et al. (2020), Huang et al. (2020), Zhou et al. (2020) e Wang et al. (2020), respectivamente (134–138).

As taxas de insuficiência coronariana foram mais altas nos pacientes não sobreviventes (59%, n= 32) em comparação com aqueles que sobreviveram (1%, n= 1) e mais altas nos pacientes internados em UTI (22%, n= 22) quando comparados aos que não estavam em UTI (2%, n= 2) (134,135).

Arritmias

A ocorrência de arritmias foi relatada em alguns estudos, chegando ao quantitativo de 17% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 (n= 23 de 138) e 44% dos pacientes em UTI (n= 16) no estudo de Wang et al. (2020)(135). A incidência de arritmias foi de 3,6% em 140 pacientes com COVID-19, sendo significativamente maior nos casos mais graves (6,9%), se comparada aos pacientes não graves (1,2%), (p= 0,160), tal como relatado no estudo de Zhang et al. (2020) (139).

Pacientes com COVID-19 e doença cardiovascular podem experimentar prolongamento do intervalo QT. Sendo assim, os cuidados estabelecidos no **Quadro 5** devem ser seguidos rigorosamente em pacientes com risco aumentado.

Miocardite

Casos e séries de casos publicadas relataram a ocorrência de miocardite, no entanto, esses achados não foram comprovados por biópsia ou ressonância magnética. Tais relatos, entretanto, são sinais de alerta para a possibilidade de lesão cardíaca aguda(136,140,141).

Síndromes Coronárias Agudas

Nos estudos avaliados não há relato de síndrome coronária aguda nos pacientes com COVID-19.

8.3 Pacientes oncológicos

As tomadas de decisão mais difíceis, em se tratando de pacientes oncológicos, são pertinentes ao atraso/adiamento no tratamento. Até o momento, a literatura sugere que qualquer decisão seja baseada no estado de saúde (quadro estável) do paciente. Para paciente com tumor sólido, a terapia adjuvante com intenção curativa não deve ser adiada mesmo com a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2 durante o tratamento. Para pacientes com doença metastática, os atrasos no tratamento podem levar à piora do status e perda do desempenho da janela para tratar. Embora a cirurgia para tratamento do câncer muitas vezes não seja considerada eletiva, a intervenção cirúrgica também precisa de priorização. A recomendação é que a direção do tratamento seja conversada com o paciente, abordando as consequências do adiamento (ou não) do tratamento (142–145) (**APÊNDICE 11**).

8.4 Cirurgias em tempos de COVID-19

No tocante às cirurgias, os principais pontos a serem destacados são (146):

- Pacientes agudos são prioridade. Teste para COVID-19 deve ser realizado em qualquer paciente que necessite de cirurgia de emergência: histórico de uso, teste COVID-19, TC recente no tórax (últimas 24h) ou falha na radiografia torácica.
- Qualquer paciente com agendamento para cirurgia planejada urgente deve ser avaliado quanto à COVID-19, conforme descrito acima. Deve-se considerar a formação de estoma em vez da anastomose para reduzir a necessidade de cuidados críticos pós-operatórios não planejados para complicações.
- A laparoscopia apresenta alguns riscos de formação e infecção do tipo aerossol, de forma que se recomenda cautela considerável. O nível de risco não foi claramente definido e é provável que o nível de EPI implantado possa ser importante. Faz-se mister considerar a laparoscopia apenas em casos individuais selecionados, ou seja, naqueles casos em que o benefício clínico para o paciente exceda substancialmente o risco de possível transmissão viral nessa situação específica.

- Nos casos em que o manejo não operatório é possível, isso deve ser implementado.
- Somente procedimentos endoscópicos de emergência devem ser realizados. Diagnósticos por via endoscópica devem ser evitados.

8.5 Pacientes imunossuprimidos

Por se tratar de um vírus, o SARS-CoV-2 se tornou uma ameaça para pessoas imunossuprimidas, pelo motivo de que estas apresentam diminuição de atividade do sistema imunológico e, conseqüentemente, uma menor capacidade orgânica de reagir a vírus e bactérias. Apesar disso, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem que o prognóstico de pacientes imunossuprimidos, diagnosticados com COVID-19, seja pior do que qualquer outro indivíduo também diagnosticado com COVID-19 (147). Entretanto, recomenda-se cuidados especiais com pacientes imunossuprimidos (148) (**APÊNDICE 12**).

8.5.1. Pacientes transplantados

Enquanto os pacientes na lista de espera precisam de transplante para resolver sua doença primária, os pacientes pós-transplante apresentam alto risco de infecções. Neste momento, recomenda-se equilibrar cuidadosamente os custos e benefícios envolvidos na realização um transplante dentro de uma região epidêmica da COVID-19/durante um surto de COVID-19, bem como ampliar o cuidado para prevenção em centros de transplante e hemodiálise (148).

Por essa via, as sugestões de medidas preventivas são:

- Treinamento de pessoal e aplicação de medidas de controle de infecção (higiene das mãos, máscara facial e luvas para profissionais de saúde que assistem pacientes transplantados, um caminho dedicado) no Departamento de Emergência, para casos suspeitos;
- limitação das atividades cirúrgicas; e
- triagem com *swab* nasofaríngeo e isolamento preventivo de possíveis indivíduos expostos.

Três crianças foram diagnosticadas com COVID-19, enquanto estavam internadas com doença hepática autoimune em um Hospital infantil, localizado na Lombardia (zona crítica de casos de COVID-19, atualmente). As

crianças foram mantidas em isolamento, receberam o tratamento padrão e todas melhoraram da COVID-19 sem apresentar nenhuma complicação respiratória (149).

Há dois relatos de casos de adultos, homens com doença renal crônica, que tinham histórico de transplante renal prévio (entre 6 a 10 anos atrás), que também foram infectados e apresentaram bons resultados finais (103,150).

Em relação aos pacientes em hemodiálise, uma série de casos acompanhou 37 adultos que estavam internados realizando hemodiálise e foram diagnosticados com COVID-19. A maioria dos pacientes foi acometida por infecção leve e não houve casos admitidos na UTI. Durante a epidemia em Wuhan, 7 pacientes em hemodiálise morreram, incluindo nesse grupo 6 com COVID-19 e 1 sem COVID-19. As causas presumidas de morte não estavam diretamente relacionadas à pneumonia, mas a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, hipercalemia etc (151).

As recomendações para centros de hemodiálise são as seguintes:

- A prioridade para os prestadores de serviços de diálise é o reconhecimento e isolamento precoce de indivíduos com infecção respiratória e o uso de equipamentos de proteção individual.
- Sugere-se manter as medidas mais conservadoras possíveis em relação ao uso de esteroides.
- Alguns resultados mostram que a substituição de imunossupressores por medicamentos antivirais pode promover melhores resultados de recuperação em pacientes imunodeprimidos e com COVID-19. No entanto, dada a falta de provas sólidas da eficácia de antivirais para essa situação, não é recomendada a substituição de imunossupressores, uma vez que o benefício limitado dos antivirais não vale o risco de rejeição do enxerto.

8.5.2. Pacientes HIV positivo

A principal preocupação para pacientes HIV positivo é em relação àqueles que não têm controle da carga viral, por exemplo, o indivíduo que não tem diagnóstico, mas que já pode ter algum comprometimento do sistema imune. Não há evidências clínicas específicas para essa população. Há a discussão de que coinfeções entre SARS-CoV-2 e HIV são importantes, devendo, portanto, ser investigadas e tomadas como casos especiais no

tratamento da COVID-19. Isso porque a patogenicidade do coronavírus pode ser aumentada em pessoas HIV+, visto que existe a possibilidade de comprometimento da imunidade. Infecções respiratórias agudas resultam em maior mortalidade em pessoas HIV positivas em comparação com pessoas HIV negativas (152).

Um estudo exibiu um relato de caso de paciente do sexo masculino, HIV positivo, com diabetes tipo II e fumante, com COVID-19. O tratamento realizado foi o seguinte: lopinavir/ritonavir 400/100 mg por dose, duas vezes ao dia, durante 12 dias; moxifloxacina 400 mg, uma vez ao dia por 7 dias; Y - Globulina 400 mg/kg uma vez ao dia por 3 dias; metilprednisolona 0,8 mg/kg uma vez ao dia, durante 3 dias por via intravenosa. Sem evoluir para intubação mecânica ou UTI, o paciente recebeu alta hospitalar após 14 dias de internado (153).

Apesar do tratamento relatado, devido à baixa qualidade da evidência avaliada, aguardamos novos estudos em pacientes com diagnóstico primário de HIV positivo associado ao diagnóstico de COVID-19 para realizar as recomendações mais robustas.

8.6 Pessoa com Tuberculose

A tuberculose (TB) apresenta incidência de 34,8 casos/100 mil habitantes, com taxa de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes, no Brasil, chegando a mais de 3 óbitos/100mil habitantes em Pernambuco, Rio de Janeiro, Amazonas e Pará (154). A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch e afeta prioritariamente os pulmões. Pacientes que apresentam comorbidades como HIV, diabetes e etilismo, assim como imunossuprimidos em geral, pessoas em situação de rua e a população privada de liberdade, têm um risco aumentado para a infecção por tuberculose (154).

Um estudo observacional caso-controle chinês realizado em 2020, no Hospital Shenyang Chest, com apenas 36 participantes, sugere que a infecção latente ou ativa por tuberculose pode aumentar a suscetibilidade à coinfeção entre TB e COVID-19, a rapidez da evolução dos sintomas e a gravidade do quadro. Os dados mostraram variações importantes entre o grupo com TB e o grupo controle. O estudo comparou ainda o número de pessoas com coinfeção TB-COVID-19 com TB-pneumonias virais e TB-

pneumonias bacterianas, mostrando uma maior associação entre TB e COVID-19. Na comparação com outras doenças como diabetes *mellitus* e hipertensão, citadas como grande fator de risco para apresentações graves da COVID-19, a tuberculose se mostrou presente numa frequência maior. Porém, novos e mais amplos estudos serão necessários para confirmar essa associação potencialmente grave entre as infecções por tuberculose e por COVID-19(155).

A *Infectious Diseases Society of Southern Africa* (IDSSA) publicou em março de 2020 um guia operacional para apoiar o atendimento ao paciente com tuberculose. O documento recomenda que seja feito o menor número de visitas possível pelo paciente ao serviço de saúde, otimizando, assim, a frequência das consultas, principalmente durante as trocas de fases do tratamento. Recomenda ainda que sejam realizados testes de COVID-19 em pacientes com TB ativa, latente ou em contatos, sempre que estes buscarem o serviço de saúde, devido ao risco de coinfeção. Outra medida sugerida é que se proceda à investigação de TB em pacientes que apresentem tosse prolongada e não apresentem resultado positivo de COVID-19 (156).

O documento publicado em 25 de março de 2020 pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis e a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Ministério da Saúde faz orientações sobre as ações de manejo e controle da tuberculose durante a epidemia de COVID-19 no Brasil, para além das condutas gerais sobre hábitos de higiene e isolamento social (157). São elas:

- Organizar as redes de atenção à saúde para garantir acesso da pessoa com sinais e sintomas característicos de infecção por TB aos exames necessários para o diagnóstico, considerando que alguns sintomas podem ser comuns às duas doenças.
- Orientar as pessoas com TB sobre as formas de prevenção e recomendar que permaneçam em casa o máximo de tempo possível, evitando a exposição.
- Diminuir o número de visitas aos pacientes com TB ativa ou TB latente e utilizar estratégias locais, como teleconsulta, quando possível, dependendo da situação.
- Reavaliar a realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) no serviço de saúde para pessoas com tuberculose, considerando a

menor exposição possível do usuário e também as necessidades do indivíduo.

- Realizar a dispensação dos medicamentos para tratamento da tuberculose ou da ILTB no máximo mensalmente, sempre considerando os estoques disponíveis e a mínima permanência dos indivíduos nos serviços de saúde.
- Postergar a investigação e o tratamento da ILTB em contatos assintomáticos adultos e adolescentes.
- Organizar os processos de trabalho ao nível local para melhor atender a demanda, de modo a evitar expor as pessoas em situação de maior vulnerabilidade ao vírus causador da COVID-19 e garantir acesso às ações de manejo da tuberculose.

8.7 Resistência antimicrobiana

De acordo com o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 (PAN-BR), o monitoramento da suscetibilidade de microrganismos aos antimicrobianos no âmbito da saúde humana é imprescindível para orientar protocolos clínicos e avaliar tendências epidemiológicas (154).

O uso de antimicrobianos não é recomendado no tratamento de viroses, no entanto, esses medicamentos podem ser utilizados no manejo de coinfeções nos pacientes em tratamento da COVID-19 (30). Assim, embora o paciente possa estar com suspeita de COVID-19, deve-se considerar a administração de antimicrobianos empíricos apropriados dentro de 1 hora após a identificação de um quadro de sepse. O tratamento antibiótico empírico deve ser baseado no diagnóstico clínico (pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia associada a cuidados de saúde [se a infecção foi adquirida em ambiente de saúde] ou sepse), em dados epidemiológicos locais e de suscetibilidade, e nas diretrizes nacionais de tratamento (158).

O cenário de poucas evidências sobre o controle e tratamento dos doentes exige cautela na proposição de esquemas de antimicrobianos e grande controle para minimizar a exposição da população em tratamento aos microrganismos resistentes nos ambientes hospitalares.

9 MONITORAMENTO

Caso tenha sido indicada terapia com corticosteroides, o paciente deve ser monitorado quanto a eventos adversos durante o tratamento e de 3 a 6 meses após o término, devido à possibilidade e ocorrência de eventos adversos em médio prazo, como necrose avascular e diabetes *mellitus* (**APÊNDICE 7**).

Pacientes com risco aumentado de agravamento por COVID-19 - como hipertensos, diabéticos, com DPOC, coagulopatias etc. - devem tomar as medidas de prevenção estabelecidas acima, para evitar o risco de SARS, internação e morte.

Já os indivíduos para os quais forem prescritas cloroquina/hidroxicloroquina, precisam ser monitorados quanto aos eventos adversos cardiovasculares inerentes ao uso desses fármacos.

O tratamento deverá ser monitorado e, caso sejam identificados problemas, é recomendada a avaliação e o acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional, com o objetivo de promover a qualidade do uso medicamento e a efetividade clínica do tratamento.

Pacientes com suspeita de COVID-19 podem ser atendidos nas unidades da Atenção Primária à Saúde e pela equipe de Estratégia de Saúde da Família. São estes pontos cruciais nas redes de atenção à saúde, na medida em que se colocam como os serviços de saúde do SUS mais próximos ao paciente. Dessa forma, deverão contribuir para o acompanhamento e monitoramento dos doentes. Destaca-se, porém, que neste momento de pandemia, o Ministério da Saúde recomenda que pacientes com sintomas leves permaneçam em isolamento, utilizando os canais de comunicação local para acionar testagem e monitoramento (26).

Os casos graves de COVID-19 devem ser preferencialmente tratados e acompanhados em ambiente hospitalar, por uma equipe multiprofissional constituída por infectologistas, cardiologistas, pneumologistas e demais profissionais especializados para o acompanhamento e tratamento das complicações geradas pela COVID-19.

Estas diretrizes serão atualizadas periodicamente, dado o volume de publicações e as possíveis mudanças das evidências disponíveis sobre o manejo dos pacientes com COVID-19.

Informamos que o Ministério da Saúde, no intuito de combater as *fake news* sobre saúde, disponibiliza um número de *WhatsApp* para envio de mensagens. Não se trata de um SAC ou canal de dúvidas, mas sim de um espaço exclusivo para receber informações virais, que são apuradas por uma equipe técnica e respondidas oficialmente quanto à sua veracidade. Para mais informações, consulte o *link*: <https://www.saude.gov.br/fakenews>

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

O surgimento do SARS-CoV-2, e, conseqüentemente, da COVID-19, resultou em diferentes iniciativas para identificar medidas preventivas e profiláticas, exames diagnósticos e tratamentos adequados para essa condição. No intuito de identificar as tecnologias em estudo atualmente, realizou-se uma busca no sítio eletrônico do *ClinicalTrials.Gov*. Os principais resultados estão expostos a seguir. A metodologia pode ser vista em detalhes no **APÊNDICE 13**.

Até o dia 23 de março de 2020, existiam 117 tecnologias em avaliação no contexto da COVID-19, sendo que a maioria dos estudos está sendo desenvolvida na China, nos Estados Unidos e na Itália. Até a mesma data, o Brasil tinha dois estudos registrados com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina, com previsão de término em agosto de 2020 (NCT04321278 e NCT04322123).

Com finalidade preventiva, existiam 10 estudos registrados, sendo que quatro são relativos ao desenvolvimento de vacinas. Dois deles, de fase I, estão em estágio mais avançado, de modo que a avaliação inicial acontecerá no final de 2020 (NCT04313127) e no primeiro semestre de 2021 (NCT04283461). Entretanto, a estimativa de término desses estudos é dezembro de 2022 e junho de 2021, respectivamente. Outros estudos nessa modalidade incluem o uso de soluções inalatórias previamente à exposição a pacientes com COVID-19, com previsão de finalização em julho e outubro de 2020 (NCT04320238 e NCT04313023). Os demais estudos que avaliam outras medidas preventivas têm previsão de avaliação primária e término entre 2021 e 2024.

Seis estudos estão avaliando o uso de antivirais ou hidroxicloroquina em indivíduos ou profissionais da saúde que foram expostos ao SARS-CoV-2. Tais estudos estão em diferentes fases de desenvolvimento. Entretanto, um estudo de fase III que busca comparar a profilaxia do darunavir e cobicistate associado à hidroxicloroquina comparado com a combinação da hidroxicloroquina com as medidas gerais de saúde pública, tem previsão de finalização em 2020 (NCT04304053). Outro estudo, que avaliará o uso de hidroxicloroquina associado à azitromicina em pacientes com sintomas gripais sem diagnóstico confirmado de COVID-19, terá uma avaliação primária em outubro de 2020, de modo que é possível que sejam publicados

seus resultados preliminares mais brevemente (NCT04322396). Os demais estudos, em um horizonte temporal, estão um pouco mais distantes de terem seus resultados divulgados, com previsão de finalização em 2021 e 2022.

Os estudos que avaliaram testes diagnósticos têm previsão de término em 2020 e diferentes tecnologias estão sendo avaliadas: aplicativos de celulares para autodiagnóstico (NCT04275947, NCT04256395), algoritmos de inteligência artificial para distinguir lesões pulmonares por influenza e por SARS-CoV-2 (NCT04313946), exames bioquímicos para otimizar o processamento das amostras (NCT04245631, NCT04311398, NCT04281693), teste rápido de IgG/IgM (NCT04316728) e o uso de ultrassom de pulmão para avaliar evolução da doença (NCT04322487). Também estão sendo alvo de pesquisas a criação de um sistema de classificação de pneumonite por SARS-CoV-2 (NCT04302688) e a avaliação do impacto do local de coleta do *swab* e do coletador na acurácia diagnóstica (NCT04321369). Estes dois últimos já foram finalizados, embora os resultados ainda não estejam disponíveis.

Um estudo buscou avaliar um equipamento de endoscopia sem contato com o paciente por meio de cápsula endoscópica magnética. Incluiu um paciente com SARS-CoV-2 e avaliou o sucesso técnico do equipamento em termos de manuseio adequado do sistema. O referido estudo foi finalizado em março de 2020, mas os resultados ainda não estão disponíveis.

A maioria dos estudos registrados avaliará algum tipo de tratamento para COVID-19 (76,9%). Eles incluem os antivirais, sendo os principais remdesivir, lopinavir/ritonavir, umifenovir, favipiravir; os biológicos, como interferon α , tocilizumabe, bevacizumabe, entre outros; a hidroxicloroquina e cloroquina; iECA e BRA; colchicina; talidomida; corticosteroides; entre outros. Outras terapias incluem o transplante de células-tronco mesenquimais para casos graves da doença, óxido nítrico inalatório, ácido ascórbico, plasma inativado, líquido amniótico e suplementos nutricionais.

Em um horizonte temporal mais próximo, ainda no primeiro semestre de 2020, está prevista a finalização de diferentes estudos com antivirais, de modo que em breve devem ser divulgados seus resultados (NCT04273763, NCT04319900, NCT04307693, NCT04292899, NCT04252664, NCT04261907, NCT04291729, NCT04257656). No segundo semestre outros estudos serão finalizados (NCT04260594, NCT04303299, NCT04255017, NCT04261270, NCT04276688, NCT04252274, NCT04321616, NCT04252885).

Quanto ao estudo com biológicos, alguns estudos têm previsão de término ainda em 2020, quais sejam: com siltuximabe (NCT04322188), baricitinibe (NCT04320277), meplazumabe (NCT04275245), bevacizumabe (NCT04305106 e NCT04275414), tocilizumabe (NCT04310228, NCT04315480, NCT04322773 e NCT04306705), interferon β (NCT04293887).

Quatro estudos com corticosteroides estão em andamento e têm previsão de finalização ainda em 2020 (NCT04263402, NCT04244591, NCT04273321 e NCT04323592). Dentre os quatro estudos com iECA e BRA, apenas dois têm previsão de término em 2020 (NCT04318418 e NCT04318301). Dos seis estudos com cloroquina ou hidroxicloroquina, apenas quatro têm previsão de término ainda em 2020 (NCT04261517, NCT04323631, NCT04323527 e NCT04299152).

No horizonte tecnológico, existem diversas tecnologias em desenvolvimento para melhorar a prevenção, o diagnóstico e o cuidado dos indivíduos com risco de se infectarem por SARS-CoV-2 ou com COVID-19. Para 2020, é esperado que existam resultados parciais ou finais das principais classes medicamentosas de interesse atualmente, tais como os antivirais, os corticosteroides, os biológicos e iECA e BRA.

Esta seção será periodicamente atualizada, de modo a refletir a dinamicidade do cenário de inovação nas opções diagnósticas e terapêuticas no contexto da COVID-19.

11 REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;
2. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
3. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practice*. 2020.
4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May;348(20):1967–76.
5. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003 Jul;362(9380):263–70.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May;348(20):1953–66.
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(19):1814–20.
8. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013/05/15. 2013 Jul;87(14):7790–2.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
10. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb;
11. WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). WHO. 2020.
12. WHO. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO. 2020.

13. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 66. WHO. 2020.
14. BRASIL. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Secr Atenção Primária à Saúde. 2020;
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa No. 6/2020 - DAF/ SCTIE/MS.
16. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. 2020.
17. COVID BMJ best practice. 2020;
18. Report ET. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings Target audience Healthcare settings. 2020;(March).
19. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): A guide for UK GPS. BMJ. 2020;368(March):1-5.
20. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks. WHO site. 2020.
21. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. Who. 2020; (January):1-2.
22. Leung CC, Lam TH, Cheng KK. Mass masking in the COVID-19 epidemic: people need guidance. Vol. 395, Lancet (London, England). England; 2020. p. 945.
23. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med. 2020 Mar;
24. Liu X, Zhang S. COVID-19: Face Masks and Human-to-human Transmission. Influenza and other respiratory viruses. England; 2020.
25. Sociedade Brasileira de Infectologia. Nota de Esclarecimento: Uso de Máscaras na Pandemia de COVID-19. São Paulo; 2020.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf>
27. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 356, DE 11 DE MARÇO DE

- 2020: Dispõe sobre a regulamentação e operacionalização do disposto na Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que estabelece as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional de [Internet]. DOU. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-356-de-11-de-marco-de-2020-247538346>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020 ORIENTAÇÕES PARA SERVIÇOS DE SAÚDE: MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE QUE DEVEM SER ADOTADAS DURANTE A ASSISTÊNCIA AOS CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2). [Internet]. 2020. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+Técnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>
 29. BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://saude.gov.br/>
 30. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
 31. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science. 2020;3221(March):1–9.
 32. OCDE. Flattening the COVID-19 peak: Containment and mitigation policies [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: [https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=124_124999-yt5ggxirhc&Title=Flattening the COVID-19 peak:.Containment and mitigation policies](https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=124_124999-yt5ggxirhc&Title=Flattening%20the%20COVID-19%20peak:.Containment%20and%20mitigation%20policies)
 33. Walker et al. O behalf of the ICC-19 RT. The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. 2020.
 34. The Lancet T. COVID-19: learning from experience. Lancet [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Mar 29];395(10229):1011. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306863>

35. BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020 ORIENTAÇÕES PARA SERVIÇOS DE SAÚDE: MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE QUE DEVEM SER ADOTADAS DURANTE A ASSISTENCIA AOS CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2). [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+Técnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>
36. D.S.C. H, A. Z. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):869–89.
37. S.W.X. O, Y.K. T, P.Y. C, T.H. L, O.T. N, M.S.Y. W, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;
38. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim Guid. 2020;
39. ECDC. ECDC TECHNICAL REPORT Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. ECDC Tech Reports. 2020;
40. Brigham and Women’s Hospital. Brigham and Women’s Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. 2020.
41. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine.* United States; 2020.
42. G. K. Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents. *Infect Prev Pract.* 2020;2(2).
43. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246–51.
44. ANVISA. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies. 2012;
45. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerg Infect Dis.*

- 2020 Mar;26(6).
46. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar;26(6).
 47. Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 Mar;
 48. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020 Feb;
 49. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *Vol. 382, The New England journal of medicine.* United States; 2020. p. 970–1.
 50. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177–9.
 51. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(2):69–71.
 52. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull.* 2020 Mar;25(10).
 53. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;2.
 54. Hospitalar, BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Departamento de Atenção Hospitalar D e de U. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. 2020. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>

55. C. H, Y. W, X. L, L. R, J. Z, Y. H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
56. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
57. Li W, Zhou Q, Tang Y, Ren L, Yu X, Li Q, et al. Protocol for the development of a rapid advice guideline for prevention, management and care of children with 2019 novel coronavirus infection. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):1224–1224.
58. Yang C, Li C, Wang S. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;(February):1–2.
59. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;0(0):S1473-3099(20)30157-2.
60. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Vol. 99, *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. United States; 2020. p. 439–42.
61. Saturday P. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. 2020;(March).
62. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):469–73.
63. Plan R. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. 2020;(March).
64. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. 2020;(March):1–7.
65. National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
66. Ye G, Li Y, Lu M, Chen S, Luo Y, Wang S, et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. *J*

- Hosp Infect. 2020 Mar;
67. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9.
 68. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. Vol. 11, *mBio*. United States; 2020.
 69. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar;
 70. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;
 71. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 2020 Feb;
 72. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Vol. 20, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2020. p. 411–2.
 73. Qu J, Yang R, Song L, Kamel IR. Atypical lung feature on chest CT in a lung adenocarcinoma cancer patient infected with COVID-19. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;
 74. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;
 75. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020 Feb;7(1):4.
 76. 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 (London, England).* 2020 Mar;
 77. 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 Mar;
78. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar;
79. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb;
80. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;
81. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med.* 2020 Feb;8(3):47.
82. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020 Apr;4(4):258–9.
83. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020/02/23. 2020;17(0):E020.
84. Zuo M-Z, Huang Y-G, Ma W-H, Xue Z-G, Zhang J-Q, Gong Y-H, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. *Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih.* 2020 Feb;
85. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020 Mar;
86. Cai SJ, Wu LL, Chen DF, Li YX, Liu YJ, Fan YQ, et al. [Analysis of bronchoscope-guided tracheal intubation in 12 cases with COVID-19 under the personal protective equipment with positive pressure protective hood]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020/03/07. 2020;43(0):E033.

87. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth*. 2020/02/14. 2020;
88. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.03.09.20032896.
89. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. Vol. 92, *Journal of medical virology*. United States; 2020. p. 461–3.
90. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382(10):929–36.
91. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory medicine*. England; 2020.
92. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020.
93. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*. 2020 Mar;368:m1168.
94. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar;
95. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Mar;
96. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb;35(6):e79.
97. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar;
98. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of

- lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020 Feb;
99. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020.
 100. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Vol. 395, *Lancet* (London, England). England; 2020. p. 683–4.
 101. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10223):473–5.
 102. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5:18.
 103. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* United States; 2020.
 104. J. Z, L. Z, Y. Y, W. P, W. W, X. C. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e11–2.
 105. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
 106. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Mar;
 107. Gautret P, Lagier J-C, 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;105949.
 108. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364–74.
 109. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and

- angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020 Mar;
110. A. Z, D.S. H, E.I. A, Z.A. M, M. M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35–6.
 111. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 23 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020>
 112. CHEN Jun LIU Li,LIU Ping,XU Qingnian,XIA Lu,LING Yun,HUANG Dan,SONG Shuli,ZHANG Dandan,QIAN Zhiping,LI Tao,SHEN Yinzong,LU Hongzhou LIUD. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) [Internet]. Vol. 49, *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. Available from: <http://www.zjujournals.com/med>
 113. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar;177:104762.
 114. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers Y-M. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018 Oct;41(10):919–31.
 115. 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* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.22.20040758. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/31/2020.03.22.20040758.abstract>
 116. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020 Mar;
 117. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;
 118. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020 Mar;14(1):64–8.

119. Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, Ke Z, Cai Z, et al. The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multicentered, retrospective, observational study. *Lancet preprints*. 2020;
120. D. G. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;
121. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). 2020.
122. Cardiology ES of. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
123. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. 2020.
124. Agência Brasil. Ministério da Saúde desaconselha Ibuprofeno para tratar Covid-19. 2020.
125. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. *Who*. 2020;(March):12.
126. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Vol. 395, Lancet (London, England)*. England; 2020. p. e40.
127. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *Vol. 52, Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. England; 2019. p. 501–3.
128. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):292–7.
129. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51–60.
130. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar;395(10226):809–15.
131. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in

- pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;1–4.
132. Ministério da Saúde. de Manejo Clínico para o Protocolo Novo Coronavírus. 2020.
133. FIOCRUZ. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Coronavirus e Gestaçao [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/coronavirus-gestacao/>
134. 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;6736(20):1–9.
135. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
136. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;
137. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;(0123456789).
138. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
139. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;(February):1–12.
140. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. 2020 Mar;
141. Hongde Hu, Fenglian Ma, Xin Wei YF. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin | *European Heart Journal* | Oxford Academic.
142. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335–7.

143. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020;2019(20):S1470-2045(20)30149-2.
144. Yang C, Li C, Wang S. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. Vol. 67, *Pediatric blood & cancer.* United States; 2020. p. e28248.
145. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Mar;1-4.
146. Ireland A of S of GB&, Ireland A of C of GB&, Surgeons A of UG, Edinburgh RC of S of, England RC of S of, Glasgow RC of P and S of, et al. Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19 UPDATE [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.rcsed.ac.uk/news-public-affairs/news/2020/march/intercollegiate-general-surgery-guidance-on-covid-19-update>
147. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther.* 2020/03/12. 2020;e13298.
148. Andrea G, Daniele D, Barbara A, Davide M, Laura A, Paolo R, et al. Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside. *Am J Transpl.* 2020/03/18. 2020;
149. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020/03/21. 2020;
150. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transpl.* 2020/03/22. 2020;
151. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020;2020.02.24.20027201.
152. Soriano V, Barreiro P. Impact of new coronavirus epidemics on HIV-infected patients. *AIDS Rev.* 2020;22(1):57-8.
153. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol.* 2020;
154. BRASIL. Secretaria de Vigilância à Saúde. Boletim Epidemiológico 9: Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e

- operacionais da doença [Internet]. Boletim epidemiológico. 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
155. Liu Y, Bi L, Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.10.20033795. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/16/2020.03.10.20033795.abstract>
 156. Infectious Diseases Society of Southern Africa (IDSSA). Operational guidance on service delivery to TB patients (drug-susceptible and drug-resistant) during the COVID-19 pandemic. 2020.
 157. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória. Orientações sobre as ações de manejo e controle da tuberculose durante a epidemia da COVID-19. Ofício circular nº 5/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS. Brasília, 25 de Março de 2020. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2020.
 158. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304–77.
 159. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–23.

12 APÊNDICE METODOLÓGICO

Contexto

A partir da formação de um grupo elaborador que compreendeu infectologistas, Diretoria Clínica, Diretoria de Pesquisa e metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, foram levantadas dúvidas e formuladas questões de pesquisa para o subsídio à tomada de decisão clínica no hospital e a elaboração das Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 para o Ministério da Saúde.

Métodos

Conceito e perguntas de pesquisa

Devido ao elevado potencial de inovação, o volume e a qualidade das evidências relacionadas a pandemia de COVID-19 crescem diariamente. Dessa forma, esse documento segue o conceito de diretriz viva (*living guidelines*)(1,2), na qual as informações, das mais variadas fontes (artigos, documentos governamentais, recomendações de sociedades, protocolos [*guidelines*] já publicados, entre outros) serão buscadas de forma, rápida e sistemática semanalmente. No cenário recente de incertezas quanto à COVID-19, acreditamos que essa é uma maneira de produzir um documento robusto e atualizado.

Essas Diretrizes foram elaboradas, inicialmente, com base em 12 perguntas de pesquisa a seguir estruturadas:

- 1) Quais os fatores relacionados à transmissão, infecção e contágio no contexto de SARS-CoV-2 e COVID-19?
- 2) Quais as características ou fatores clínicos de agravamento que podem servir como indicadores de piora e consequente direcionamento do paciente com COVID-19 para a Unidade de Terapia Intensiva?
- 3) Quais os fatores relacionados à intubação ou quando intubar?
- 4) Eficácia, segurança e informações do uso de ibuprofeno em pacientes com COVID-19?
- 5) Eficácia, segurança e informações de uso de uso dos antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) em pacientes com COVID-19?

- 6) Eficácia, segurança e informações de uso de uso dos corticosteroides em pacientes com COVID-19? Quais as estratégias de manejo do paciente com doença cardiovascular e COVID-19?
- 7) Eficácia, segurança e informações de uso de uso dos antivirais em pacientes com COVID-19?
- 8) Eficácia, segurança e informações de uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com COVID-19?
- 9) Quais as estratégias de manejo do paciente com doença cardiovascular com COVID-19?
- 10)Quais as estratégias de manejo do paciente oncológico com COVID-19?
- 11)Quais são as características e manejo do paciente imunodeprimido, diagnosticado com COVID-19?
- 12)Qual o potencial de inovação terapêutico ou quais modalidades terapêuticas estarão disponíveis ou sendo testadas para COVID-19?

O presente documento, enquanto *living guidelines*, será adicionado de novas perguntas durante o processo semanal de atualização.

Evidência científica

As questões formuladas foram respondidas por meio de revisões rápidas da literatura, nas quais as etapas de seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor e checadas por outro.

Neste momento, as bases de dados Medline (via Pubmed), Embase e clinicaltrials.gov foram pesquisadas.

O risco de viés dos estudos foi avaliado por ferramenta adequada, conforme desenho de estudo: Cochrane Risk of Bias tool (3) para ensaios clínicos randomizados, Newcastle-Ottawa (4) para estudos observacionais comparativos e AMSTAR-2 (5) para revisões sistemáticas. Séries e relatos de casos foram considerados como sendo de alto risco de viés. Devido ao caráter incipiente do avanço científico em COVID-19, estudos *in vitro*, *letters*, correspondências e opiniões, desde que trouxessem discussões mecanísticas e clínicas importantes, seriam incluídos. Estes estudos também considerados como sendo de alto risco de viés.

No caso de haver uma revisão sistemática com qualidade que compreendesse o todo da evidência, essa seria selecionada. Caso uma

revisão esteja desatualizada e estudos novos existam fora dela, optou-se por conduzir nova revisão. No caso de haver mais de uma revisão sistemática elegível, a mais recente e completa seria selecionada, desde que metodologicamente correta.

Qualidade da evidência

Sempre que possível, a qualidade da evidência foi avaliada conforme *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e resumida em tabela SoF (*Summary of Findings*) (6).

Sumário das evidências avaliadas

A seguir apresentamos as estratégias de busca, o processo de seleção e a sumarização dos dados para cada uma das perguntas de pesquisa elencadas.

13 APÊNDICE 1

“Há potencial transmissibilidade do SARS-COV-2 em casos assintomáticos, leves e moderados da COVID – 19?”

Estratégias de busca

As buscas foram realizadas nos dias 19, 21 e 23 de março de 2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 1** abaixo.

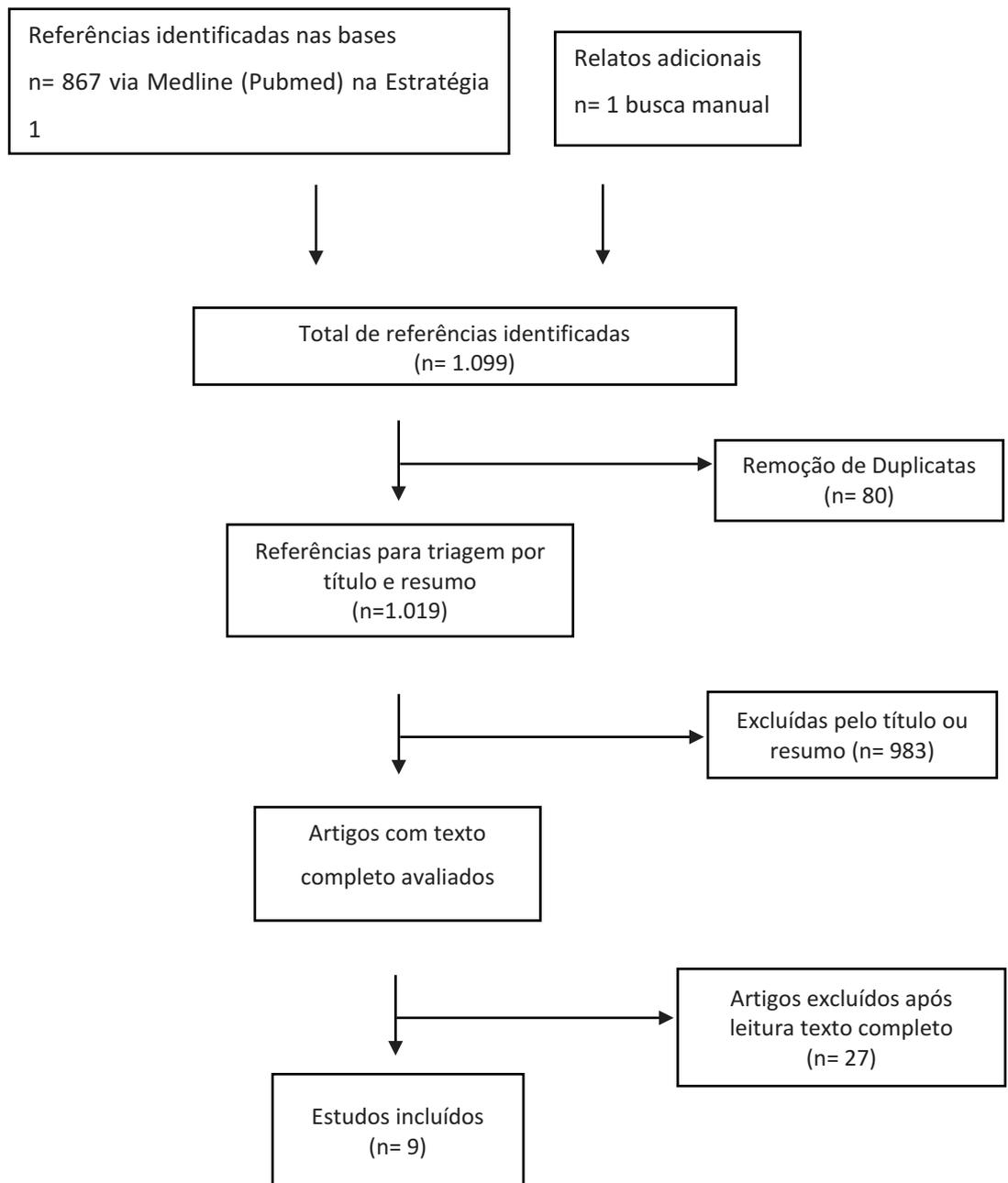
Quadro 1: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((("Infections"[Mesh] OR infections) AND (diagnosis OR documented OR undocumented OR contagiousness OR transmission OR detection OR dissemination))) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))	867
	(undocumented infection OR asymptomatic infection OR subclinical infection OR presymptomatic infection or mildly symptomatic) AND (dissemination OR transmission OR transmissibility OR contagiousness) AND (novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)	
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov- 2') AND [embase]/lim AND ('infections' OR 'infections'/exp OR infections) AND ('diagnosis' OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis OR documented OR undocumented OR contagiousness OR 'transmission' OR 'transmission'/exp OR transmission OR 'detection' OR 'detection'/exp OR detection OR 'dissemination' OR 'dissemination'/exp OR dissemination) AND [2019-2020]/py	185

Resultados

Por meio das estratégias acima, foram recuperadas 1.098 referências nas bases Medline (via Pubmed) e Embase. Após a remoção de duplicatas, 1.018 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos, dos quais 983 foram excluídos. Quarenta e três relatos foram avaliados na íntegra, sendo 27 excluídos. O motivo de exclusão está relatado no **Quadro 2** abaixo. Sendo assim, 9 estudos foram considerados elegíveis, sendo uma modelagem (7), três cartas ao editor (8–10), quatro relatos de casos (11–14) e uma investigação epidemiológica (15). O fluxograma PRISMA de seleção dos estudos é exibido na **Figura 1**.

Figura 2: Fluxograma Prisma com a seleção dos estudos elegíveis.



Quadro 2: Estudos excluídos e motivos de exclusão.

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Kakimoto K et al., 2020 (16)	Estudo fora do escopo
Xu Y, 2020(17)	Estudo fora do escopo
Okada P et al, 2020(18)	Estudo fora do escopo
Hu ZB, Ci C, 2020(19)	Idioma (Chinês)
Gao WJ, Li LM, 2020 (20)	Idioma (Chinês)
Liu J et al, 2020(21)	Estudo fora do escopo
Chen TM et al, 2020(22)	Estudo fora do escopo
Jiang X et al, 2020(23)	Estudo fora do escopo
Liu YC et al, 2020 (24)	Estudo fora do escopo
Chen J et al, 2020(25)	Estudo fora do escopo
Li X et al, 2020 (26)	Estudo fora do escopo
Riou J et al, 2020(27)	Estudo fora do escopo
Nishiura H et al, 2020(28)	Estudo fora do escopo
Phan LT et al, 2020(29)	Estudo fora do escopo
Xiao S Y et al, 2020(30)	Estudo fora do escopo
Sookaromdee P., Wiwanitkit V et al, 2020(31)	Estudo fora do escopo
Yu F et al, 2020(32)	Estudo fora do escopo
Thompson R.N, 2020(33)	Estudo fora do escopo
COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology & Case Management Team, Korea Centers for Disease Control & Prevention, 2020(34)	Estudo fora do escopo
Tang B et al, 2020(35)	Estudo fora do escopo
Gostic K et al, 2020(36)	Estudo fora do escopo
Ralph R et al, 2020(37)	Estudo fora do escopo
Backer JA et al, 2020(38)	Estudo fora do escopo
Quilty BJ et al, 2020(39)	Estudo fora do escopo
Mizumoto K et al, 2020(40)	Estudo fora do escopo
Chan JF et al, 2020(41)	Estudo fora do escopo
Lai CC et al, 2020 (42)	Estudo fora do escopo

Dentre os estudos selecionados, um (7) estimou a fração de infecções não documentadas pelo SARS-CoV-2 e sua contagiosidade, as quais foram calculadas a partir de um modelo em rede e inferência bayesiana que simulou a dinâmica espaço-temporal das infecções entre 375 cidades

chinesas em população dinâmica. O modelo considerou as taxas de transmissão de acordo com o tipo de infecção: i) as infecções observadas, presentes em indivíduos com sintomas graves o suficiente para serem confirmadas (cuja taxa de transmissão seria representada por β); e ii) aquelas presentes em indivíduos infectados, porém não documentados (cuja taxa de transmissão seria representada por $\mu\beta$). A mobilidade da população foi considerada como estimativa da disseminação espacial do SARS-CoV-2 pelas 375 cidades chinesas. Estimou-se que antes das restrições de mobilidade no país, 86% de todas as infecções não foram documentadas (IC 95%: 82% – 90%). Por pessoa, essas infecções não documentadas eram 55% tão contagiosas quanto as infecções documentadas (IC 95%: 46% – 62%). As infecções não documentadas foram a fonte de infecção de 79% dos casos documentados. Denotando que a fração de infecções por coronavírus não documentada é uma característica epidemiológica crítica para a compreensão do potencial pandêmico da doença.

A **Tabela 1** a seguir, adaptada de Li et al.2020, mostra os resultados do modelo com a aplicação de mobilidade, considerando a redução de 98% das viagens partindo e chegando em Wuhan, e com redução de 80% das viagens para outras cidades.

Tabela 1: Estimativas do modelo de melhor ajuste dos principais parâmetros epidemiológicos para os períodos compreendidos entre 24 de janeiro a 3 de fevereiro (quando as viagens partindo e chegando em Wuhan foram reduzidas em 98%) e 24 de janeiro a 8 de fevereiro.

Parâmetro	24 Jan–3 Fev [média (IC95%)]	24 Jan–8 Fev [média (IC95%)]
Taxa de transmissão (β , dias ⁻¹)	0,52 (0,39; 0,71)	0,35 (0,27; 0,50)
Taxa de transmissão relativa (μ)	0,49 (0,37; 0,69)	0,44 (0,29; 0,66)
Período de latência (Z , dias)	3,60 (3,41; 3,91)	3,44 (3,26; 4,06)
Período infeccioso (D , dias)	3,13 (2,74; 3,76)	3,30 (2,81; 4,36)
Taxa de relato (α)	0,65 (0,60; 0,69)	0,69 (0,62; 0,73)
Número reprodutivo básico (R_e)	1,36 (1,14; 1,63)	0,99 (0,76; 1,33)

Outro estudo (8) foi uma carta ao editor que estimou a distribuição de intervalos seriais (definido como a duração do tempo entre o caso primário [quem infecta] iniciar os sintomas e um caso secundário [infectado] iniciar os sintomas) para 468 casos confirmados de COVID-19 na China. Segundo o texto, 12,6% dos relatos de casos indicaram transmissão pré-sintomática.

Uma carta ao editor (9) relata um conjunto de casos COVID-19 associados a um *shopping center* em Wenzhou, na China e levanta a possibilidade de transmissão do vírus pelos assintomáticos. Além da transmissão assintomática, o documento propõe outros possíveis modos de transmissão.

Três estudos (11–13) são relatos de casos de familiares com COVID-19 (em *cluster*) que apontam que as infecções resultaram de contatos com pacientes pré-sintomáticos. Sugerindo, portanto, a potencial transmissibilidade do assintomático durante o período de incubação. Uma carta ao editor (10) segue na mesma linha e relata 5 casos em uma família com COVID-19 (em *cluster*) após contato com um paciente assintomático.

Outro estudo (14) também é relato de caso de infecção por 2019-nCoV, esta porém adquirida fora da Ásia. Segundo os autores a transmissão parece ter ocorrido durante o período de incubação do paciente-índice.

O último estudo selecionado (15) foi uma investigação epidemiológica entre contatos próximos de pacientes com COVID-19 em Nanjing, na China, e identificou 24 pacientes assintomáticos para o vírus (confirmados em laboratório). O estudo teve por objetivo apresentar as características clínicas desses 24 casos e mostrar o potencial de transmissão de infecções assintomáticas. Nenhum dos 24 casos apresentaram sintomas óbvios durante a triagem, contudo, cinco (20,8%) desenvolveram sintomas (febre, tosse, fadiga, etc.) durante a hospitalização. Nenhum teve pneumonia grave por COVID-19 ou morreu. Por meio de investigação epidemiológica, observou-se transmissão assintomática para os membros da família que coabitavam, o que causou até pneumonia grave por COVID-19. Esses resultados destacaram a importância do rastreamento de contato próximo e vigilância longitudinal através de testes.

A lista dos estudos avaliados, bem como os principais resultados apresentados e qualidade metodológica encontram-se descritos no **Quadro 3** a seguir.

Quadro 3: Estudos incluídos, principais desfechos e qualidade metodológica

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Li et al., 2020	Modelagem bayesiana	População chinesa com COVID-19	<p>Antes das restrições de mobilidade, apenas 14% (IC95%: 10-18%) do total de infecções na China foram relatadas. Essa estimativa revela uma taxa muito alta de infecções não documentadas: 86%. Estima-se que essas infecções não documentadas tenham metade da contagiosidade por indivíduo do que as infecções relatadas ($\mu = 0,55$; IC 95%: 0,46-0,62).</p> <p>Usando o modelo de melhor ajuste, antes das restrições de mobilidade, 86,2% (IC 95%: 81,5% -89,8%) de todas as infecções foram infectadas por casos não documentados.</p> <p>Assumindo a premissa de que infecções não documentadas não seriam contagiosas ($\mu = 0$) as infecções nesse período seriam reduzidas em 78,8% em toda a China. O resultado indica que infecções contagiosas e não documentadas facilitaram a disseminação geográfica do SARS-CoV-2 na China.</p> <p>Quando aplicadas restrições de mobilidade, a taxa de transmissão de casos documentados, β, caiu para 0,52 (IC95%: 0,39-0,71) num primeiro cenário (redução de deslocamento em 98% até Wuhan e em 80% entre as outras cidades chinesas) e 0,35 (IC95%: 0,27-0,50) num segundo cenário (completa restrição de mobilidade entre as cidades chinesas), menos da metade da estimativa anterior às restrições de viagem.</p> <p>A fração de todas as infecções documentadas (α) foi estimada em 65% (IC 95%: 0,60-0,69) no período 1, acima dos 14% anteriores às restrições de viagem, e permaneceu praticamente o mesmo para o período 2.</p>	NA

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			Embora a estimativa para a taxa de transmissão relativa, μ , seja menor do que antes de aplicadas as restrições de mobilidade, a contagiosidade de infecções não documentadas, representadas por $\mu\beta$, foi substancialmente reduzida, possivelmente refletindo que apenas infecções muito leves e menos contagiosas permanecem indocumentadas. (TABELA 1)	
Du Z et al., 2020	Carta ao editor	Dados sobre 468 eventos de transmissão COVID-19 relatados na China continental fora da província de Hubei durante 21 de janeiro a 8 de fevereiro de 2020.	Cinquenta e nove dos 468 relatos indicam que a transmissão pré-sintomática pode estar ocorrendo. O intervalo serial médio é um pouco mais longo quando o caso índice é importado (4,06 [IC 95% 3,55–4,57] dias) <i>versus</i> infectado localmente (3,66 [IC 95% 2,84–4,47] dias), mas um pouco menor quando a transmissão secundária ocorre dentro do domicílio (4,03 [IC95% 3,12–4,94] dias) <i>versus</i> fora do domicílio (4,56 [IC95% 3,85–5,27] dias). Apesar da literatura não indicar intervalos seriais negativos, em que o infectado apresenta sintomas antes do infectador, 12,6% dos intervalos seriais da amostra foram negativos.	Alto (carta ao editor)
Quian et al., 2020	Relato de caso	Família chinesa – 9 membros (amostra de conveniência)	Dos 9 membros da família chinesa, 8 foram confirmados em laboratório com COVID-19, dos quais dois eram assintomáticos e um apresentou sintomas graves e precisou ser internado em UTI. Todos os casos foram infectados direta ou indiretamente pelos mesmos dois pacientes-índice. O <i>cluster</i> mostrou que a COVID-19 é transmissível durante o período de incubação, pois alguns membros da família (que residiam em casas	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			separadas) pegaram a doença durante o período de incubação dos casos índices. Estudo sugere a potencial transmissibilidade do assintomático.	
Tong et al, 2020	Relato de caso	Família chinesa (amostra de conveniência)	Um grupo de duas famílias infectadas com COVID-19 na cidade de Zhoushan, China. As infecções resultaram do contato com um viajante infectado, mas potencialmente pré-sintomático da cidade de Wuhan. O estudo relata dois casos confirmados de COVID-19 sintomático após a exposição a uma pessoa potencialmente pré-sintomática que posteriormente foi diagnosticada com COVID-19 (confirmado em laboratório). Essas duas pessoas transmitiram o vírus SARS-CoV-2 a 3 membros da família, que não relataram sintomas no momento em que suas infecções foram detectadas. Estudo sugere a potencial transmissibilidade do assintomático.	Alto (relato de caso)
Yu P et al., 2020	Relato de caso (Briefreport)	Família de Xangai (amostra de conveniência)	Relato das características epidemiológicas de um grupo familiar de 4 casos de 2019-nCoV em Xangai. Dois casos eram de Wuhan, mas os outros dois não haviam deixado Xangai recentemente. Um deles (o primeiro caso na família) era um homem de 88 anos em contato apenas com seus familiares que na época eram assintomáticos, mas depois desenvolveram sintomas de 2019-nCoV. O 2º, 3º e 4º caso não apresentavam sintomas nas 2 semanas anteriores ao início da doença no paciente 1.	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			Os resultados indicam que uma pessoa com 2019-nCoV pode ser infecciosa durante o período de incubação.	
Cai et al., 2020	Carta ao editor	População de um <i>shopping</i> da China	O estudo relata 11 casos confirmados de COVID-19 em um <i>shopping</i> em Wenzhou, na China. Ao monitorar os casos e traçar os contatos próximos de cada paciente, foi identificada uma mulher de 30 anos, que esteve em Wuhan (a única paciente), em dezembro de 2019. Nesse período, a paciente apresentou febre autolimitada. Contudo, após os casos no <i>shopping</i> , em janeiro, foi confirmada a infecção por SARS-CoV-2. A partir dos achados, sugeriu-se que a paciente poderia ser o caso índice, infectada em Wuhan, com período de incubação de 28 dias. A paciente pode ter sido portadora assintomática com infecção persistente, mas que poderia estar espalhando o vírus.	Alto (carta ao editor)
Hu, Z et al., 2020	Transversal Investigação epidemiológica	População de Nanjing	O estudo relatou que um portador assintomático de COVID-19 transmitiu o vírus a seus familiares que coabitavam na mesma casa, e 1 dos indivíduos infectados desenvolveu pneumonia grave por COVID-19 e foi internado em UTI. O estudo aponta transmissão assintomática de portador não sintomático para contatos próximos que desenvolveram pneumonia grave por COVID-	

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			<p>19. Portadores assintomáticos devem ser considerados como uma fonte de infecção de COVID-19.</p> <p>O estudo aponta a importância de monitorar estritamente e testar os contatos (rastreamento ativo) para a presença do vírus a fim de conter a epidemia.</p>	
Rothe C et al., 2020	Relato de caso	Alemães de Munique (amostra de conveniência)	<p>Relato de casos de infecção por 2019-nCoV diagnosticado na Alemanha e transmitido para fora da Ásia.</p> <p>O primeiro caso trata-se de um empresário alemão de 33 anos de idade, saudável, que teve sintomas limitados. Antes do início dos sintomas, o empresário alemão (caso 1) havia participado de reuniões de negócios com um parceiro chinês em Munique. Este é morador de Xangai, e durante a estadia na Alemanha estava bem, sem sinais ou sintomas de infecção, mas adoeceu em seu voo de volta para a China, quando testou positivo para 2019-nCoV (caso índice).</p> <p>Posteriormente, três funcionários da empresa também testaram positivo para 2019-nCoV. Desses, apenas um paciente teve contato com o caso índice; os outros dois tiveram contato apenas com o caso 1 alemão.</p> <p>A infecção parece ter sido transmitida durante o período de incubação do caso índice (chinês), em quem a doença foi breve e inespecífica. O fato de pessoas assintomáticas serem fontes potenciais de infecção por 2019-nCoV pode justificar a dinâmica de transmissão da doença.</p>	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			<p>Ademais, no momento da detecção (dias seguintes à manifestação) o caso alemão tinha carga viral de 10^8 cópias por mililitro em seu escarro. Tal fato denota a alta carga viral de 2019-nCoV mesmo após a recuperação.</p>	
<p>Bai Y et al, 2020</p>	<p>Carta ao editor</p>	<p>Família chinesa (proveniente de Anyang)</p>	<p>Relata um grupo familiar de cinco pacientes com pneumonia por COVID-19 em Anyang, China. Os pacientes tiveram contato, antes do início dos sintomas, com um membro da família assintomático que havia viajado ao centro epidêmico de Wuhan.</p> <p>A sequência de eventos sugere que o vírus pode ter sido transmitido pelo portador assintomático.</p> <p>O período de incubação do paciente índice foi de 19 dias - longo, mas dentro do intervalo relatado de 0 a 24 dias. Seu primeiro resultado diagnóstico foi negativo para COVID-19 (após as manifestações clínicas dos</p>	<p>Alto (relato de caso)</p>

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			familiares). Em contrapartida, o segundo resultado foi positivo e usado para definir a infecção e a plausibilidade biológica.	

14 APÊNDICE 2

“Quais as características ou fatores clínicos de agravamento que podem servir como indicadores de piora e consequente direcionamento do paciente com COVID-19 para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI)?”

Estratégias de busca

Medline

Numa estratégia de busca preliminar, realizamos buscas estruturadas na base de dados Medline (via Pubmed). Num segundo momento, com tempo mais oportuno, incluiremos os resultados da base Embase.

As buscas foram realizadas no dia 17/03/2020. A estratégia de busca conduzida está detalhada no **Quadro 4** abaixo.

Quadro 4: Estratégias de busca conduzidas na base de dados Medline (via Pubmed)

Questão de pesquisa	Estratégia	Resultado (N), referências
Quando (considerando sinais e sintomas; período de doença, etc) deve-se internar o doente com COVID-19 em UTI vs. quarto (ala comum) vs. atenção domiciliar?	((("Inpatients"[Mesh] OR inpatient OR in-patient OR hospitalization)) OR ("Intensive Care Units"[Mesh] OR Intensive Care Unit OR ICU))) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))	106

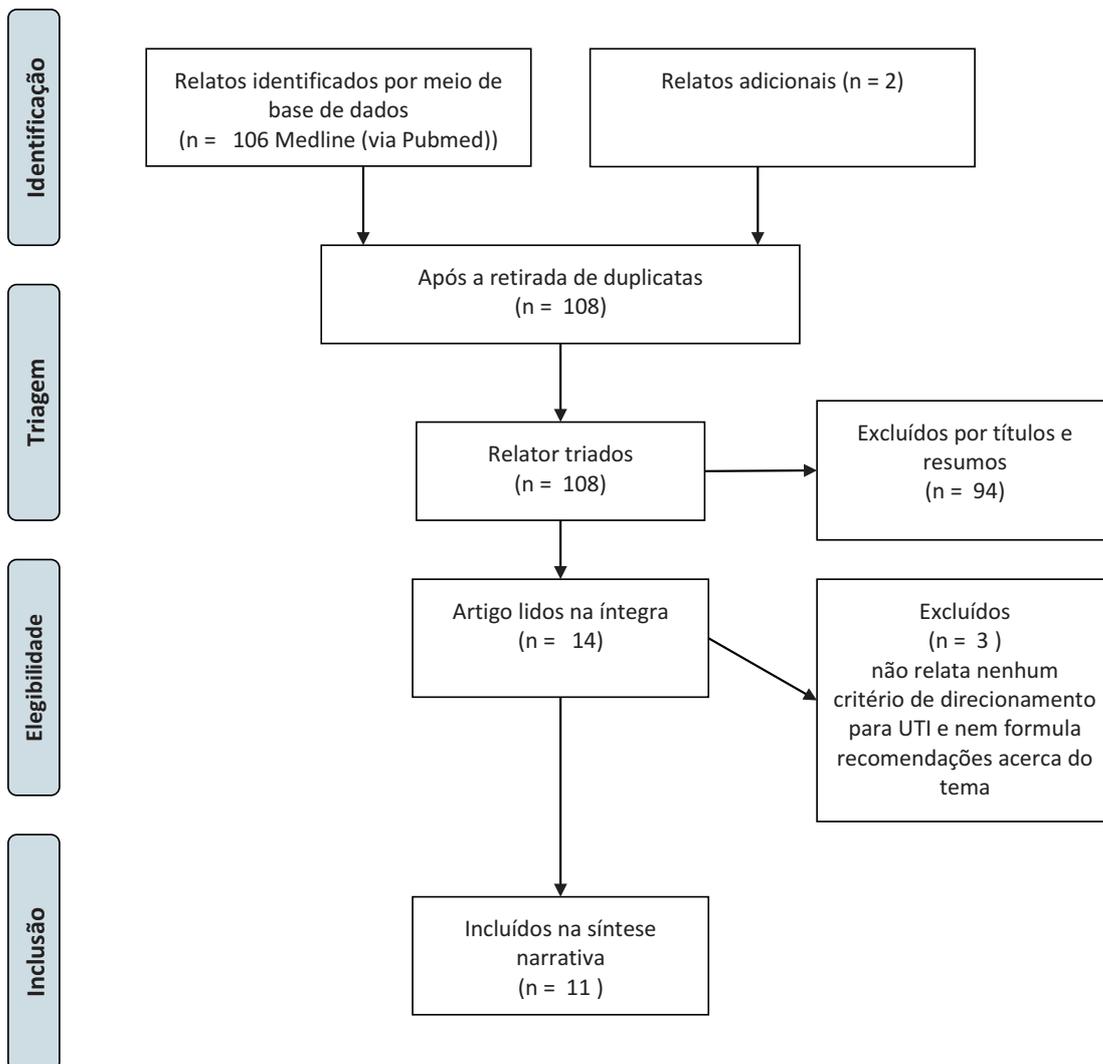
Resultados

Resultados relacionados à utilização de UTI

Por meio da busca na Base de dados Medline, 106 títulos foram identificados. Após a leitura de títulos e resumos, 94 referências foram excluídas. Duas referências foram identificadas por busca manual (43,44). Quatorze referências tiveram seus textos completos avaliados quanto à inclusão (43–56). Destas, três foram excluídas por não direcionarem o fluxo de UTI ou não formularem recomendações acerca do tema (43,50,51). Dessa maneira, 11 estudos foram considerados elegíveis para a síntese narrativa (44–49,52–56). O fluxograma de seleção está exibido na **Figura 2**.

O CDC e ECDC não estabeleceram critérios específicos para a internação em UTI dos pacientes com COVID-19. Inicialmente orientam que os pacientes sejam avaliados quanto à necessidade clínica de hospitalização, que o isolamento em ambiente domiciliar seja priorizado caso a situação do indivíduo permita. A decisão de monitorar um paciente no ambiente hospitalar ou ambulatorial deve ser tomada caso a caso, a depender da apresentação clínica, da capacidade do paciente de ser monitorado e do risco de transmissão do paciente (CDC, 2020; ECDC, 2020).

Figura 3: Fluxograma de Seleção dos artigos recuperados na base de dados Medline



Dos 14 estudos triados, três foram excluídos após leitura completa do texto. O motivo de exclusão dos estudos está registrado na **Tabela 2** abaixo.

Tabela 2: Motivo de exclusão dos estudos avaliados por leitura completa.

Estudo	Motivo de exclusão
Xu et al., 2020	Não relata nenhum critério de direcionamento para UTI e nem formula recomendações acerca do tema
Yang et al., 2020	

Chen et al., 2019	
-------------------	--

Dentre os estudos considerados elegíveis, cinco eram séries de casos (49,52–54,56), dois eram coortes retrospectivas (44,48), uma revisão sistemática (55) e três artigos de opinião/consenso (45–47). A descrição das principais características dos estudos, dos participantes, dos resultados preliminares e do rigor metodológico/risco de viés está exibida na **Tabela 3** abaixo. A avaliação da qualidade geral da evidência está exibida na **Tabela 4**.

Tabela 3: estudos elegíveis, participantes, resultados e rigor metodológico.

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
Bouadma et al., 2020	Revisão narrativa e relato de casos	4 casos admitidos no Bichat-Claude Bernard hospital de referência em Paris, dos quais dois passaram por UTI	<p>A decisão de admissão e alta na UTI deve ser discutida diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Se houver suspeita de COVID-19, o paciente deve ser colocado em um quarto isolado e todos os princípios de prevenção e controle de infecção devem ser tomados como nos casos confirmados.</p> <p>A alta da UTI para uma sala de isolamento na enfermaria não tem especificidade em comparação com outro paciente internado na UTI.</p> <p>De acordo com o modelo apresentado, pacientes permanecem até 7 a 8 dias em quarto isolado, antes de adentrarem a UTI. Nos dias 4 e 5, normalmente estão presentes febre, tosse, dispneia, pneumonia bilateral, linfopenia, trombocitopenia, redução do tempo de protrombina e aumento de enzimas hepáticas. Nos dias 6 e 7 há deterioração da capacidade respiratória. A partir do dia 8 é considerada a transição para UTI, com ventilação mecânica e os seguintes sintomas presentes: choque (indica superinfecção), falha renal, sintomas neurológicos e desordem hemostática (Figura 2).</p>	Alto (série de casos)
Guan et al., 2020	Série de casos	1.099/7.736 (14,2%) pacientes que foram hospitalizados	<p>55 (5,0%) dos pacientes adentraram uma UTI. Desses, 22 eram casos não severos e 33 eram casos severos.</p> <p>O estudo não dá nenhuma recomendação específica sobre quando internar em UTI. No entanto, sintomas como choque séptico, síndrome</p>	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
		em 552 locais na china, em janeiro de 2020	respiratória aguda, dano renal agudo e pneumonia estiveram mais presentes nos casos graves (o estudo não estratifica a análise dos sintomas por UTI ou não)	
Huang et al., 2020	Série de casos	41 pacientes com COVID-19 atendidos ente 16 dez de 2019 a 02 jan 2020 em Wuhan, China.	<p>Estudo comparou desfechos clínicos e bioquímicos entre pacientes que adentraram UIT e não.</p> <p>No momento da admissão, comparados aos pacientes que não necessitaram de UTI, os pacientes de UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Apresentavam maior contagem de células brancas (p=0,011); -Maior contagem de neutrófilos (p<0,001); -Linfopenia (p=0,0041); -Maior tempo de protrombina (p=0,012); -Maior concentração de D-dímero (p=0,0042); -Menor concentração de albumina sérica (p<0,001); -Elevação de ALT e AST (p<0,05); -Elevação de bilirrubina sérica (p=0,011); -Elevação de Lactato hidrogenase (p=0,0044); -Elevação plasmática de IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα. <p>Complicações/características mais frequentes em pacientes de UTI vs. os que não adentraram UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Síndrome respiratória aguda (p<0,001); -Dano cardíaco agudo (p=0,017); 	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>-Dano renal agudo (p=0,027); -Infecção secundária (p=0,0014); -Uso de corticoides (p=0,013).</p>	
Li et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise	1.527 pacientes com COVID-19 advindos de seis estudos observacionais, os quais relataram a frequência de complicações cardiovasculares em quem foi	<p>OBS: importante ressaltar que qualquer conclusão sobre os resultados deste estudo deve ser muito cautelosa. O estudo apresenta diversas inconsistências importantes que impactam nos resultados.</p> <p>De acordo com o estudo, pacientes com COVID-19 em UTI, em relação aos que não precisaram de UTI, apresentam:</p> <p>-Maior prevalência de hipertensão: 28,8% <i>versus</i> 14,1% (RR 2,03, IC95% 1,54; 2,68) I2=41%; -Maior prevalência de doença cardia-cerebrovascular: 16,7% <i>versus</i> 6,2% (OR 3,30, IC95% 2,03; 5,36) I2=26%; -Maior incidência de dano cardíaco: RR = 13,48 (95%IC 3,60; 50,47).</p>	Qualidade criticamente baixa (AMSTAR-2): Não explicita a pergunta de pesquisa; Não cita protocolo; Nenhuma etapa em dupla independente; Não cita a lista de estudos excluídos; Não usa ferramenta adequada para avaliar viés e não interpreta o resultado;

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
		<i>versus</i> quem não foi para UTI	O estudo indica que a presença de doenças cardiovasculares é um indicador de direcionamento para UTI. No entanto, é preciso considerar as inadequações e inconsistências do presente estudo	Método de combinação dos dados de prevalência na meta-análise é inadequado; Empregam o funnelplot para menos de 10 estudos (baixo poder estatístico)
Liao et al., 2020	Comunicação curta (relato de experiência)	Experiência do West China Hospital (WCH) (hospital escola) com a manutenção e composição de leitos de UTI	<p>Utilização de leitos comuns: Separação de 402 leitos em local separado da área ambulatorial;</p> <p>UTI: Reservados apenas 50/206 leitos de UTI, com adaptação e remanejamento, caso necessário.</p> <p>Os pacientes foram divididos em quatro categorias de risco com base no escore: baixo, mediano, alto e excepcional. Um médico especialmente designado ou a equipe de cuidados intensivos especiais decidem quais pacientes precisam ser tratados na UTI, levando em consideração a gravidade da doença, a oportunidade de benefício e fontes de apoio (figura 2)</p>	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
Wang et al., 2020	Série de casos	138 pacientes hospitalizados no Zhongnan Hospital of Wuhan University, com confirmação de COVID-19. Mediana de idade de 56 anos e 54,3% eram homens. 102 não receberam cuidados intensivos e 36 adentraram um UTI.	<p>Diferenças significantes de características basais entre pacientes de UTI versus Não UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Idade, mediana (IQR): 66 (57-78) vs. 51 (37-62) p<0,001; -Comorbidades gerais, N (%): 26 (72,2) vs. 38 (37,3), p<0,001; -hipertensão, N (%): 21 (58,3) vs. 22 (21,6), p<0,001; -Doença cardiovascular, N (%): 9 (25,0) vs. 11 (10,8), p=0,04; -Diabetes, N (%): 8 (22,2) vs. 6 (5,9), p=0,009; -Doença cerebrovascular: 6 (16,7) vs. 1 (1,0), p=0,001; -Anorexia, N (%): 24 (66,7) vs. 31 (30,4), p<0,001; -Dispneia, N (%): 23 (63,9) vs. 20 (19,6), p<0,001; -Faringalgia, N (%): 12 (33,3) vs. 12 (11,8), p=0,003; -Tonteira, N (%): 8 (22,2) vs. 5 (4,9), p=0,007; -Dor abdominal, N (%): 3 (8,3) vs. 0 (0), p=0,02. <p>Diferenças significantes em achados laboratoriais entre aqueles pacientes de UTI vs. não UTI (Mediana, IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células brancas ($\times 10^9/L$): 6,6 (3,6-9,8) vs. 4,3 (3,3-5,4), p=0,003; -Neutrófilos ($\times 10^9/L$): 4,6 (2,6-7,9) vs. 2,7 (1,9-3,9), p<0,001; -Linfócitos ($\times 10^9/L$): 0,8 (0,5-0,9) vs. 0,9 (0,6-1,2), p=0,03; -D-dímero (mg/L): 414 (191-1.324) vs. 166 (101-285), p<0,001; -Lactato-desidrogenase (U/L): 435 (302-596) vs. 212 (171-291), p <0,001; -ALT (U/L): 35 (19-57) vs. 23 (15-36), p=0,007; -AST (U/L): 52 (30-70) vs. 29 (21-38), p <0,001; -bilirrubina total (mmol/L): 11,5 (9,6-18,6) vs. 9,3 (8,2-12,8), p=0,02; -ureia sérica (mmol/L): 5,9 (4,3-9,6) vs. 4,0 (3,1-5,1), p<0,001; 	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>-Creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$): 80 (66-106) vs 71 (58-84), $p=0,04$; -troponina I hipersensível (pg/mL): 11.0 (5,6-26,4) vs. 5,1 (2,1-9,8), $p=0,004$; -Procalcitonina $\geq 0,05 \text{ N}^\circ$ (%): 27 (75,0) vs. 22 (21,6), $p<0,001$.</p> <p>Diferenças em complicações presentes entre aqueles que foram para UTI <i>versus</i> sem cuidados intensivos, N (%): -Choque: 11 (30,6) vs. 1 (1,0), $p<0,001$; -dano cardíaco agudo: 8 (22,2) vs. 2 (2,0), $p<0,001$; -arritmia: 16 (44,4) vs. 7 (6,9), $p<0,001$; -Síndrome respiratória aguda: 22 (61,1) vs. 5 (4,9), $p<0,001$.</p> <p>Diferenças significativas entre modalidades terapêuticas UTI vs. Não UTI, N (%): -glicocorticoide: 26 (72,2) vs. 36 (35,3), $p<0,001$; -Inalação de oxigênio: 4 (11,11) vs. 102 (100), $p<0,001$; -Ventilação não invasiva: 15 (41,7) vs. 0. $p<0,001$; -Ventilação invasiva: 17 (47,22) vs. 0, $p<0,001$; -ECMO: 4 (11,1) vs. 0, $p=0,004$.</p> <p>O estudo sugere que o aumento de enzimas e de células sanguíneas, atrelado à presença de comorbidades é característica dos pacientes com COVID-19 em UTI, sugerindo que esses critérios possam ser adotados numa eventual triagem.</p>	

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
Wang J. et al., 2020	Recomendações	Recomendações do National Clinical Research Center for Child Health and Disorders e do Pediatric Committee of Medical Association of Chinese People's Liberation Army sobre a contingência de COVID-19 em neonatos	Este estudo não mostra resultados em grupo de pacientes. No entanto, de acordo com as sociedades que o respaldam, todo neonato com caso confirmado de COVID-19 por teste laboratorial deve ser encaminhado para uma UTI neonatal. Adicionalmente, o estudo recomenda que os recém-nascidos de alto risco, avaliados pela história familiar, devem ser isolados em um quarto individual por pelo menos 14 dias. Se um neonato desenvolver manifestações semelhantes à infecção por 2019-nCoV durante o período de isolamento ou se houver alta suspeita de infecção por 2019-nCoV na admissão, o paciente deve ser imediatamente encaminhado para um hospital designado ou uma unidade designada para a lida com infecção 2019-nCoV.	Alto (Opinião)
Wang L. et al., 2020	Consenso	Recomendações do Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the	Este estudo não mostra resultados em grupo de pacientes e nem deixa clara uma recomendação quanto ao referenciamento para UTI. No entanto, de acordo com a sociedade que o respalda, todo neonato sintomático ou com caso confirmado de COVID-19 por teste laboratorial deve ser encaminhado para uma UTI neonatal.	Alto (Opinião)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
		Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection		
Xie et al., 2020	Recomendação	<p>Recomendações gerais para COVID-19 com base em evidência produzida na China.</p> <p>Recomendações específicas quanto a indicação de direcionamento para UTI, as quais foram baseadas em dois estudos anteriores (Chen et al., 2020 e Wang et al., 2020).</p>	<p>Eles analisaram dados de 135 pacientes que morreram antes de 30 de janeiro de 2020, na cidade de Wuhan. Idade avançada e sexo masculino eram comuns em pacientes não sobreviventes. Mais de 70% dos pacientes tiveram uma ou mais comorbidades. Hipertensão (48,2%) foi a comorbidade mais comum em pacientes não sobreviventes, seguida por diabetes (26,7%) e cardiopatia isquêmica (17,0%), semelhante aos dados relatados por outros (Chen et al., 2020 e Wang et al., 2020).</p> <p>Recomendação: Deve haver um foco em pacientes de alto risco, por exemplo, do sexo masculino, com > 60 anos e pacientes com comorbidades. Além disso, um protocolo padrão para infecção por SARS-CoV-2 recomendado pela Organização Mundial da Saúde deve ser amplamente implementado (Figura 4).</p>	Alto (Opinião)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
Zhou et al. 2020	Coorte retrospectiva	191 pacientes adultos com confirmação de COVID-19 (135 do Jinyintan Hospital e 56 do Wuhan Pulmonary Hospital)	<p>Esta coorte não avaliou especificamente os critérios preditores de um direcionamento do paciente com COVID-19 para a UTI. No entanto, avaliaram os fatores relacionados com o aumento da mortalidade, os quais são, conseqüentemente, os casos mais graves e relacionados à necessidade de cuidado intensivo.</p> <p>Na análise univariada, ter diabetes, hipertensão e doença coronariana está relacionado ao maior risco de morte por COVID-19. Além disso, Idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, tempo de protrombina, creatinina e procalcitonina também foram associados à morte.</p> <p>Na análise multivariada, apenas idade avançada OR = 1,10 (1,03-1,17), p=0,0043; SOFA score OR = 5,65 (2,61-12,23), p<0,0001; e D-dímero >1 µg/mL OR = 18,42 (2,64-128,55), p=0,0033 estavam relacionados com o risco de morte por COVID-19.</p>	Baixo (Avaliado pela NOS scale. Único fator penalizado foi a representatividade dos casos). Modelo múltiplo ajustado por contagem de linfócitos, d-dímero, escore SOFA, doença coronariana e idade.
Wu et al., 2020	Coorte retrospectiva	201 pacientes com pneumonia por COVID-19 confirmada no Jinyintan Hospital in Wuhan, China	Esse estudo não relata fatores específicos comparando aqueles pacientes que acessaram a UTI <i>versus</i> aqueles que não acessaram. No entanto, apresenta comparações entre aqueles que tiveram síndrome respiratória aguda por estresse vs. os que não tiveram e, dentre os que tiveram, aqueles que morreram ou não morreram. São informações relevantes de agravamento que podem subsidiar a indicação de internação em UTI.	Moderado (representatividade da amostra e controle por confundidores - apenas análises univariadas e modelos de Cox bivariados)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>Fatores independentes associados com o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda (modelo bivariado de Cox - HR (IC 95%)):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Idade (≥ 65 vs < 65): 3,26 (2,08-5,11), $p < 0,001$; -Alta temperatura na admissão ($\geq 39^{\circ}\text{C}$ vs $< 39^{\circ}\text{C}$): 1,77 (1,11-2,84), $p=0,02$; -Hipertensão (sim vs não): 1,82 (1,13-2,95), $p=0,01$; -Diabetes (sim vs. não): 2,34 (1,35-4,05), $p=0,002$; -Aumento de neutrófilos: 1,14 (1,09-1,19), $p < 0,001$; -Redução de linfócitos: 0,37 (0,21-0,63), $p < 0,001$; -Aumento de bilirrubina: 1,05 (1,02-1,08), $p=0,001$; -Aumento de AST: 1,02 (1,01-1,03), $p < 0,001$; -Aumento de ureia: 1,13 (1,09-1,18), $p < 0,001$; -Aumento na glicose: 1,13 (1,08-1,19), $p < 0,001$; -Aumento na proteína C reativa ultra sensível: 4,81 (1,52-15,27), $p=0,008$; -Aumento de protrombina: 1,56 (1,32-1,83), $p < 0,001$; -Aumento de D-dímero: 1,03 (1,01-1,04), $p < 0,001$; <p>Resumo: Idade mais avançada, febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes), neutrofilia, linfocitopenia (além de contagens mais baixas de células CD3 e CD4 Tcell), índices elevados de órgãos-alvo (por exemplo, AST, ureia, LDH), elevados índices relacionados à inflamação (proteína C reativa de alta sensibilidade e ferritina sérica) e elevados indicadores relacionados à função de coagulação (PT e D=dímero) foram significativamente associados a maiores riscos de desenvolvimento de síndrome respiratória aguda. Os pacientes que receberam tratamento com metilprednisolona parecem</p>	

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>estar mais doentes do que os pacientes que não receberam. Especificamente, uma proporção maior de pacientes que receberam metilprednisolona foi classificada em um grau mais elevados no Índice de Gravidade da Pneumonia7 em comparação com pacientes que não receberam metilprednisolona (p = 0,01).</p> <p>Fatores associados com a progressão de síndrome respiratória aguda para morte - modelo bivariado de Cox (HR (IC95%)):</p> <ul style="list-style-type: none"> -aumento de Idade (≥ 65 vs. < 65): 6,17 (3,26-11,67), $p < 0,001$; -Baixa proporção de febre alta (≥ 39 vs. < 39): 0,41 (0,21-0,82), $p = 0,01$; -elevação de bilirrubina: 1,07 (1,02-1,12), $p = 0,003$; -Aumento de ureia: 1,13 (1,06-1,20), $p < 0,001$; -Aumento de PCR: 1,03 (1,01-1,05), $p = 0,01$; -Aumento de D-dímero: 1,02 (1,01-1,04), $p = 0,002$. <p>A administração de metilprednisolona parece ter reduzido o risco de morte em pacientes com síndrome respiratória aguda (HR, 0,38; IC 95%, 0,20-0,72; $p = 0,003$)</p>	

Tabela 4: Qualidade geral da evidência avaliada (GRADE)

Avaliação da qualidade							Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Unidade de terapia intensiva	Leito comum ou sem comparador		
Indicação de admissão em UTI										
10	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	<p>Recomendação geral: Considerar direcionamento para UTI em caso de paciente idoso, com comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, DPOC), agravamentos (choque, síndrome respiratória aguda, necessidade de ventilação invasiva), com indicadores bioquímicos (Elevação de células brancas, linfopenia, alteração de enzimas hepática, elevação de marcadores inflamatórios (PCR e VHS) e D-dímero) e com elevação do escore SOFA (em média >2).</p> <p>Recomendação para neonatos: Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal.</p>		⊕○○○ MUITO BAIXA	Crítico

Explicações

a. Os estudos se tratam de séries de casos pequenas, a maioria não comparativa. Alguns estudos são de opinião sem se basear em literatura extensiva.

b. Além da positividade para COVID-19 os estudos não definem outros critérios de elegibilidade mais rígidos que permitam que a população seja mais homogênea. Ademais, também não empregam ferramentas como Propensity Score a posteriori.

c. Apesar de todos os estudos terem sido conduzidos na China, o método de seleção, a gravidade, a forma de avaliação e os desfechos relatados variam. Nos estudos que apresentaram a relação univariada de desfechos clínicos e bioquímicos com o agravamento da condição (COVID-19) percebe-se uma certa tendência, mas não se pode afirmar que seja precisa.

15 APÊNDICE 3

1. Qual a eficácia e a segurança de ECMO para SARS?

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes*- desfechos), conforme **Tabela 5**.

Tabela 5: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com síndromes respiratórias guda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional
Intervenção (tecnologia)	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) associada ou não à ventilação mecânica convencional
Comparação	Alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada
Desfechos (Outcomes)	Qualidade de vida, mortalidade, complicações
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e estudos clínicos randomizados (ECR), relato de casos

Pergunta: O uso da oxigenação extracorpórea isolada ou associada à ventilação mecânica convencional para tratamento de pacientes com síndromes respiratórias guda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional pode aumentar a sobrevida com qualidade?

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com **acesso em 26 de março de 2019**. As estratégias de busca estão descritas abaixo (**Quadro 5**).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que tivessem descrito a eficácia da oxigenação por membrana extracorpórea comparada com qualquer outra alternativa terapêutica. Foi priorizado para inclusão nos resultados, revisão sistemática com meta-análises e estudos de mundo real. Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos e sem comparadores.

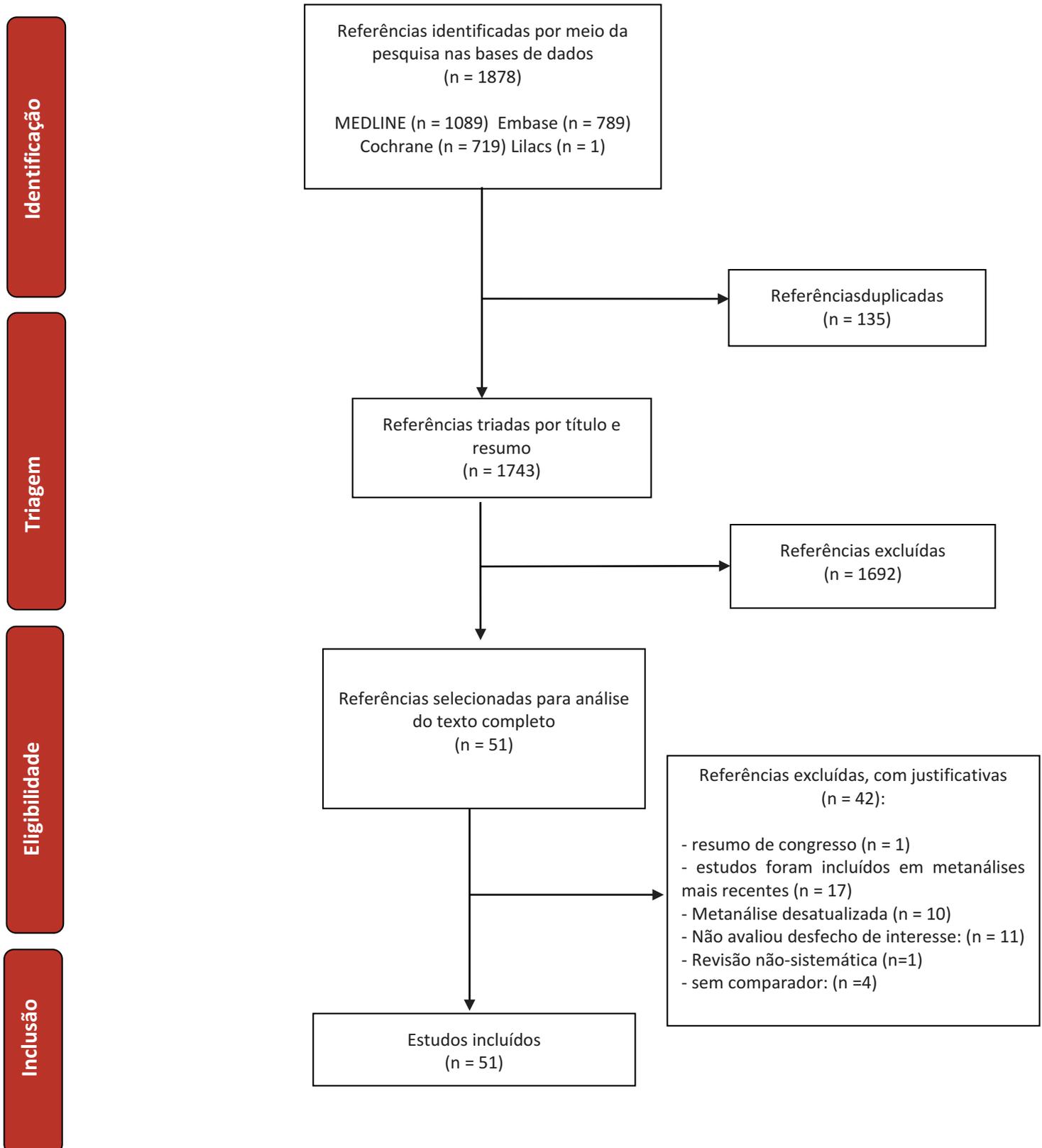
Quadro 5: Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	("severe acute respiratory syndrome") OR "sars severe acute respiratory syndrome" OR "sars" OR "respiratory syndromes" OR "influenza" OR "h1n1" OR "acute lung injury" OR "ards" OR "acute respiratory distress syndrome" OR "acute respiratory failure" AND (((extracorporeal oxygenation/exp OR ecmo treatment OR extracorporeal life support/exp OR extracorporeal life support OR ecls treatment)) OR "ecmo") AND (((("mortality") OR "outcome"))	1089		
Embase	('severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'acute lung injury'/exp OR 'adult respiratory distress syndrome'/exp OR 'ards' OR 'acute respiratory distress syndrome' OR 'respiratory distress syndrome, acute') AND ('extracorporeal oxygenation'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation' OR 'extracorporeal oxygenation' OR 'ecmo treatment' OR 'extracorporeal life support'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation cannula'/exp OR 'ecmo cannula') AND ('mortality'/exp OR 'mortality' OR 'treatment outcome'/exp OR 'patient outcome' OR 'treatment outcome' OR outcome)AND 'human'/de	1864	134	9

Apresentação das evidências

Foram recuperados 1.878 títulos nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados 51 artigos para leitura na íntegra, sendo nove incluídos na análise (**Figura 3**).

Figura 3. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Evidência Clínica

Dos sete estudos incluídos um era uma revisão sistemática com metanálise publicada em setembro de 2019 (57). Nesta revisão foram incluídos três ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia da ECMO em pacientes com síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) (58–60), dois quase-ECR, publicados com dados de pacientes durante a pandemia de influenza A (H1N1) (61,62) e quatro estudos observacionais prospectivos (63–66). Também foram incluídos outros quatro estudos observacionais retrospectivos (67–70).

Outra revisão sistemática e meta-análise onde os autores avaliaram a qualidade de vida a longo prazo após a oxigenação por membrana extracorpórea também foi incluída na análise de evidências deste relatório. A revisão incluiu 457 pacientes oriundos de um ensaio clínico e cinco estudos observacionais (71).

Foram incluídos também quatro estudos observacionais retrospectivos, sendo que dois deles compararam pacientes com ECMO ou sem ECMO (72,73) e dois compararam a ECMO com ventilação mecânica convencional (74,75).

O estudo CESAR (59) avaliou o suporte ventilatório convencional *versus* oxigenação por membrana extracorpórea para insuficiência respiratória aguda grave em 180 pacientes. Os critérios de exclusão importantes incluíram idade <18 anos ou> 65 anos, intubação maior que sete dias e contraindicações à anticoagulação. No entanto, este estudo foi criticado pelas estratégias heterogêneas de ventilação no grupo controle e pelo grande número de pacientes transferidos para a ECMO.

No estudo EOLIA de 2018 (76) designou aleatoriamente 249 pacientes com SDRA grave para receber ECMO venovenosa ou ventilação convencional. A ECMO resultou em melhor oxigenação, mais dias livres de insuficiência renal (46 *versus* 21 por cento) e menos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (0 *versus* 5%). No que diz respeito aos efeitos adversos, a ECMO resultou em maiores taxas de sangramento que requerem transfusão (46 *versus* 28%) e trombocitopenia grave (27 *versus* 16%) em comparação com a terapia convencional.

Foi realizada uma reanálise dos estudos incluídos na revisão sistemática, sendo excluídos os estudo de Kanji et al., 2016 (67) por incluir

pacientes com síndromes respiratórias não virais e de Patroniti et al., 2011 (69), por não incluir os desfechos de interesse. Os resultados dicotômicos foram relatados usando razões de risco (RR) e seus intervalos de confiança de 95% (ICs). Para resultados contínuos, a diferença padronizada de médias foi avaliada. A heterogeneidade entre os estudos foi determinada pelo cálculo da estatística I^2 , com alta heterogeneidade sendo classificada como superior a 75%, moderada entre 50 e 74% e baixa inferior a 25%. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando Comprehensive Meta-Analysis v3 (Versão trial). Foi realizado também uma análise de sensibilidade, restrita a estudos com boa qualidade metodológica (ou seja, ensaios clínicos randomizados e quase-ensaios clínicos randomizados).

Em uma primeira análise, incluindo os ensaios clínicos randomizados, os quase-ECR e os quatro estudos observacionais prospectivos incluídos na revisão sistemática de Aretha et al. 2019 (57); foi avaliada a diferença de mortalidade hospitalar entre ECMO e ventilação mecânica convencional. Os resultados mostraram que não houve diferença na mortalidade hospitalar entre ECMO e ventilação mecânica convencional (Risco Relativo-RR 0,95; Intervalo de Confiança de 95%-IC95%, 0,86-1,35; $I^2 = 81,4\%$) (**Figura 3**).

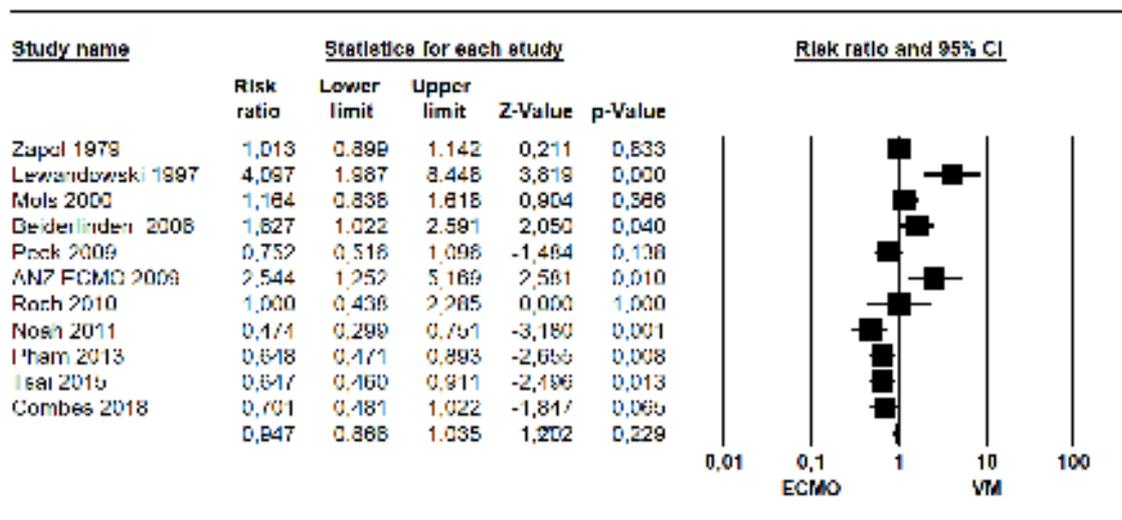


Figura 4. Mortalidade hospitalar. Gráfico de floresta mostrando análise agrupada dos estudos que avaliaram a mortalidade intra-hospitalar da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) comparada à ventilação mecânica convencional (VM).

Quando restrito a ECRs e quase-ECRs (843 pacientes, 407 ECMO), houve diferença na mortalidade (RR 0,72; IC95%, 0,55–0,94; I²= 74%) a favor do grupo ECMO (**Figura 4**).

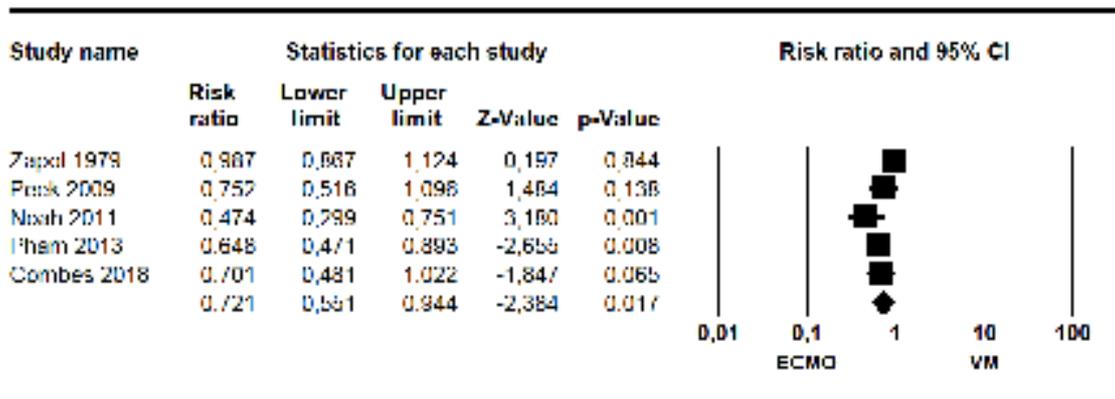


Figura 5. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de três ensaios clínicos randomizados e dois quase ensaios randomizados QUE AVALIARAM A MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA CONVENCIONAL (VM).

Se considerarmos apenas os dados dos três ensaios clínico (58,59,76) não há diferença na mortalidade intra-hospitalar entre HCMO e VM (RR 0,85; IC95% 0,67-1,08; I² 52,2).

Como para as formas mais refratárias de insuficiência respiratória, a oxigenação por membrana extracorpórea venosa (VV-ECMO) é a configuração preferida no suporte à vida extracorpórea (77), ao ao analisar o uso de ECMO venosa entre os estudos que avaliaram exclusivamente esta técnica, a mortalidade foi significativamente menor com ECMO (RR, 0,65; IC 95%, 0,54–0,78; I² = 0%). Ao analisarmos apenas os estudos que utilizaram ventilação protetora tanto no braço avaliando ECMO quanto no controle, os resultados de mortalidade foram vavoráveis ao uso de ECMO (RR 0,66; IC95% 0,55-0,79) (**Figura 5**).

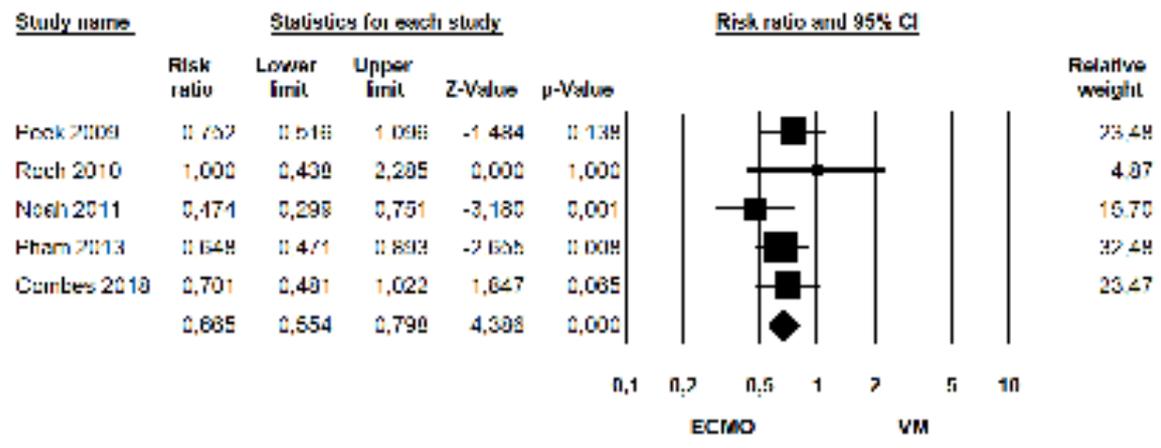


Figura 6. Meta-análise de todos estudos com pareamento adequado em adultos e usando uma estratégia ventilatória protetora, com ECMO para suporte dos pacientes.

Os eventos adversos relacionado à ECMO incluíram a incidência de sangramento maior (por exemplo, choque hemorrágico, sangramento gastrointestinal maior, hemorragia intracerebral), sepse e outras complicações como, isquemia do membro, coágulo de circuito, embolia aérea. Infelizmente, a notificação e as definições de eventos adversos frequentemente estavam ausentes ou, se presentes, heterogêneas entre os estudos. Em relação ao sangramento, as taxas de sangramento foram maiores nos grupos tratados com ECMO que no grupo controle (RR 4,77; IC 1,2-18,4; I2 48,1) (**Figura 6**).

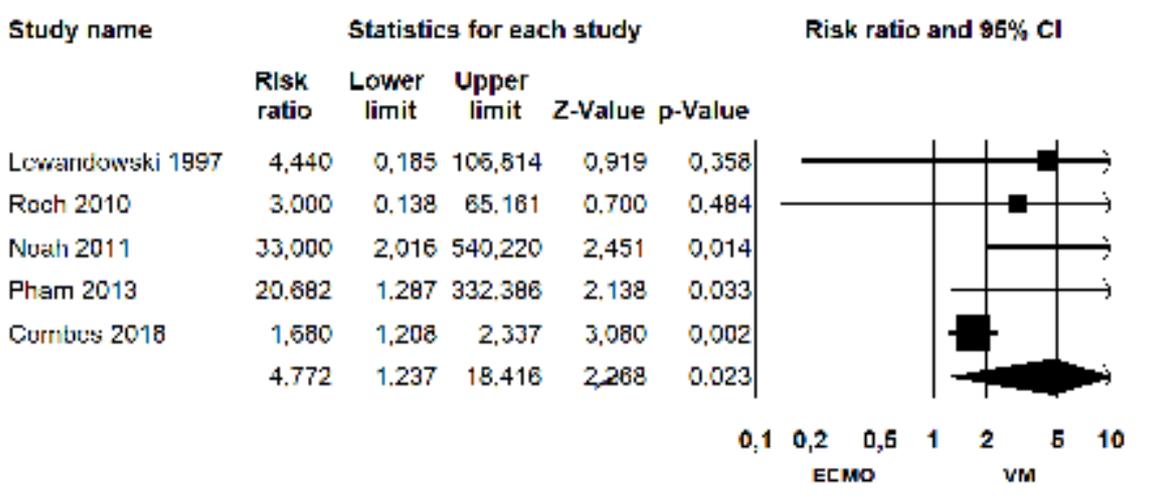


Figura 7. Análise agrupada do evento adverso sangramento.

Em relação ao barotrauma/pneumotórax, houve diferenças significativas entre os grupos com o grupo ECMO apresentando maior risco (RR, 1,45; IC95%, 1,19-1,76; I² = 0%).

Foi realizada uma análise agrupada de estudos observacionais retrospectivos que avaliaram a mortalidade na ECMO comparada a um grupo controle e, os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos (RR 0,76; IC 95% 0,53-1,08; I² 60%) (**Figura 7**).

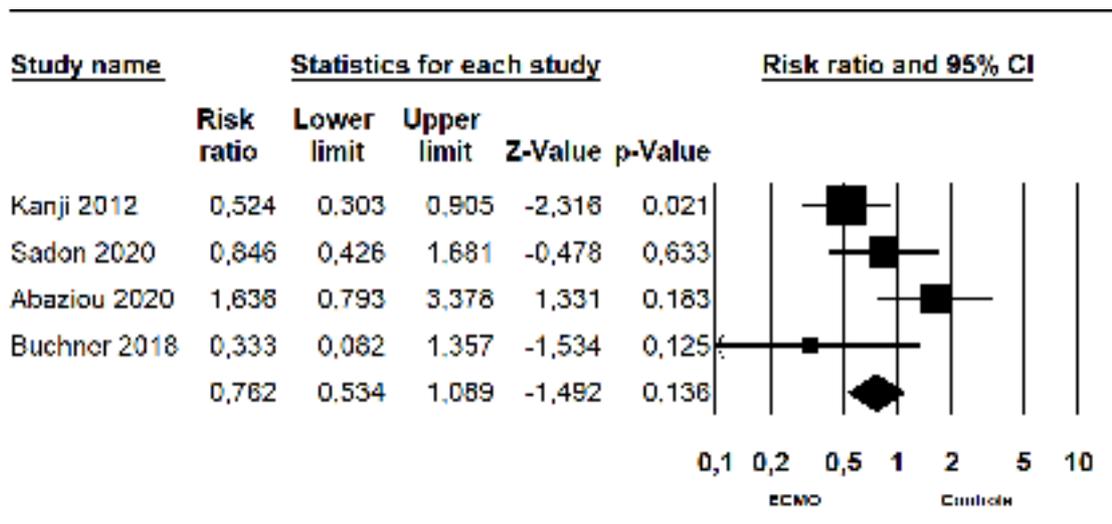


Figura 8. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de quatro estudos observacionais retrospectivos QUE AVALIARAM A MORTALIDADE NA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À um grupo controle.

Wilcox e colaboradores (71) a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em paciente que fizeram uso de ECMO. Seis estudos com 457 pacientes atenderam aos critérios de inclusão. Dados agrupados de 3 estudos (245 pacientes, 116 no grupo ECMO), mostraram decréscimos maiores na QVRS para sobreviventes que usaram ECMO quando comparados aos sobreviventes de ventilação mecânica convencional, conforme medido pelos escores do Short Form 36 (SF-36) (diferença média ponderada: 5,40; IC95% 4,11 a 6,68). Em comparação com os sobreviventes da ventilação mecânica convencional, aqueles que receberam ECMO experimentaram significativamente menos morbidade psicológica (2 estudos; n = 217: diferença média ponderada de -1,31; IC95%, -1,98 a -0,64 para depressão e diferença média ponderada de -1,60; IC 95%, -1,80 a -1,39, para ansiedade).

CONCLUSÕES

A meta-análise de 11 estudos randomizados e observacionais, não revelaram diferenças significativas na mortalidade em pacientes com SDRA tratados com ECMO. No entanto, quando limitada a estudos clínicos, a ECMO reduziu a mortalidade hospitalar quando comparada às técnicas convencionais de ventilação mecânica.

Os benefícios potenciais, como troca gasosa adequada e redução da lesão pulmonar induzida pela ventilação, devem ser equilibrados com os riscos associados a sangramento, barotrauma, hemólise, infecções relacionadas a cateter, trombose, embolia aérea e assim por diante. Verificou-se que o sangramento é o principal evento adverso associado à ECMO, e o barotrauma/pneumotórax também foi provavelmente maior nestes grupos.

Os resultados devem ser interpretados com cautela pois há uma alta heterogeneidade nos resultados.

2. Qual a eficácia e a segurança de ECMO para SARS em pacientes com COVID-19?

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes*- desfechos), conforme **Tabela 6**.

Pergunta de Pesquisa: A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é uma opção segura e eficaz para o tratamento da COVID-19?

Tabela 6: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
Comparação	Qualquer um
Desfechos(Outcomes)	Qualquer um
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises e estudos clínicos randomizados (ECR), relato de casos

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com **acesso em 26 de março de 2019**. As estratégias de busca estão descritas abaixo (**Quadro 6**).

Quadro 6: Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline(via PubMed)	(((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR "wuhan coronavirus") OR "covid 19 virus") OR "sarscov 2") OR "sars2") OR "2019 ncov") OR "2019 novel coronavirus") OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "2019 novel coronavirus infection") OR "2019 ncov infection") OR "covid 19 patients") OR "coronavirus disease 19") OR "covid19") OR "2019 novel coronavirus disease") OR "coronavirus disease 2019")) AND (((("extracorporeal membrane oxygenation") OR "ecmo treatment") OR "ecmo treatments") OR "extracorporeal life support") OR "ecls treatment"))	5	3	0
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid-19 virus' OR 'wuhan coronavirus' OR 'sarscov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel	9		

	coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('extracorporeal oxygenation'/exp OR 'ecmo treatment' OR 'extracorporeal life support'/exp OR 'extracorporeal life support' OR 'ecls treatment')			
--	---	--	--	--

Também foram pesquisados ensaios clínicos no ClinicalTrial.gov utilizando os termos: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, 2019 novel coronavirus e severeacuterespiratorysyndromecoronavirus 2 juntamente com *ExtracorporealMembraneOxygenation*. Um estudo foi encontrado para tratamento de infecção viral denominada coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) comparando pacientes que receberam suporte de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) com aqueles que não receberam suporte de ECMO ([NCT02627378](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02627378)), porém sem resultados até a presente data.

A busca nas bases de dados Pubmed e Embase e resultou em 14 referências (5 no PubMed e 9 no Embase), sendo que três eram duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 14 referências, não sendo encontrados estudos que avaliassem a eficácia da ECMO em pacientes com COVID-19.

Um total de nove pacientes, em três estudos, foram reportados fazendo uso de ECMO, no entanto não estava disponível a evolução do quadro destes pacientes (43,56,78). No estudo de Yang e colaboradores, que compararam características clínicas e resultados em pacientes com COVID-19 grave, cinco (83%) dos seis pacientes que receberam ECMO morreram (79). Já no estudo de Zhou et al. 2020, a oxigenação por membrana extracorpórea foi utilizada em três pacientes, nenhum dos quais sobreviveu. Neste mesmo estudo, 32 pacientes necessitaram de ventilação mecânica

invasiva, dos quais 31 (97%) morreram. A sepse foi a complicação mais frequentemente observada, seguida de insuficiência respiratória, SDRA, insuficiência cardíaca e choque séptico todos os pacientes em uso de ECMO morreram (n=3/3). No entanto esse dados não representam a eficácia da ECMO pois não foram avaliados a relação causal desta mortalidade com o equipamento (80).

Apesar da ausência de dados a Organização Extracorpórea de Suporte à Vida (ELSO - *The Extracorporeal Life Support Organization*) relata que a decisão de uso de ECMO irá depender do caso e deve ser reavaliada regularmente com base na carga geral do paciente, equipe e outros recursos (81). A Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu guia de Tratamento clínico da infecção respiratória aguda grave quando houver suspeita de doença de COVID-19, recomenda que em ambientes com acesso a especialistas em ECMO, deve-se considerar o uso do equipamento em pacientes com **hipoxemia refratária**. A análise bayesiana post hoc dos dados de um ensaio clínico randomizado que avaliou a oxigenação extracorpórea precoce em comparação com a ventilação convencional entre pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo muito grave mostrou que é muito provável que a ECMO reduza a mortalidade nestes pacientes.

Associação Americana de Cuidados Respiratórios (*American Association for Respiratory Care (AARC)*), recomenda o uso de ECMO apenas em adultos ventilados mecanicamente com COVID-19 e hipoxemia refratária, apesar da otimização da ventilação, uso de terapias de resgate e pronação. Segundo a associação, devido à natureza de ECMO que consome muitos recursos, e à necessidade de centros e profissionais de saúde e infraestrutura experientes, a ECMO deve ser considerada apenas em pacientes cuidadosamente selecionados com COVID-19 e SDRA grave (82).

Recentemente, Ramanathan e colaboradores, publicaram um estudo abordando o planejamento e prestação de serviços de ECMO para SDRA grave durante a pandemia de COVID-19 e outros surtos de doenças infecciosas emergentes. Neste estudo eles destacaram os dez componentes principais de um plano de ação da ECMO com base em quatro categorias: organização apropriada de pessoal, equipamento, instalações e sistemas; com recomendações práticas para os centros de saúde para garantir treinamento, capacidade e planejamento adequados, dependendo das

prioridades locais e recursos (83). Os 10 componentes principais estão descritos abaixo:

1. Planejamento e alocação de recursos da ECMO

Incorporar a resposta da ECMO à ampla estratégia de resposta a epidemias; identificar e envolver todas as principais partes interessadas; manter um registro dos membros da equipe multidisciplinar treinados especificamente no atendimento de pacientes que recebem ECMO; manter um registro de máquinas ECMO atendidas e prontas para implantar; garantir o suprimento de descartáveis e desenvolver um mecanismo de rastreamento regional.

2. Designação de pessoal

Estabelecer uma cadeia de comando no nível central e regional da ECMO; formular requisitos mínimos e ideais de pessoal; alocar funções no processo da ECMO; desenvolver mecanismos urgentes para credenciais de ECMO entre instituições.

3. Treinamento de pessoal e uso de ECMO

Fornecer treinamento específico local e envolver membros da equipe multidisciplinar; garantir o uso correto dos equipamentos de proteção individual (EPIs) e o manuseio das secreções corporais infectadas; reforçar a necessidade de tratamento convencional ideal dos pacientes e revisar as indicações da ECMO; simule cenários de iniciação e solução de problemas do ECMO.

4. Medidas de controle de infecção antes e durante o início da ECMO

Agrupe os pacientes em coortes para terapia com ECMO e marque claramente todas as áreas de maior precaução; aplicar rigorosamente todos os protocolos de controle de infecção e o uso de EPIs nos processos de ECMO.

5. Transporte de pacientes recebendo ECMO

Elaborar critérios de elegibilidade para transferência inter-hospitalar e compartilhá-los com centros de referência; garantir comunicação e coordenação eficazes; identificar e abordar etapas de limitação e seguir rigorosamente os protocolos de controle de infecção em todo o transporte de pacientes.

6. Desmame, decanulação e reabilitação da ECMO

Realizar desmame, decanulação e reabilitação da ECMO, sob rigorosas medidas de controle de infecções e proteção individual; providenciar acompanhamento de pacientes que foram desmamados da ECMO para garantir resultados a longo prazo.

7. Cuidados post mortem

Mapear a capacidade das instalações mortuárias nos centros da ECMO e revisar as diretrizes para atendimento post-mortem; realizar decanulação post mortem e transporte de mortos sob rigoroso controle de infecções e medidas de proteção individual; seguir diretrizes nacionais e internacionais sobre o descarte de materiais biológicos infecciosos.

8. Apoio ao pessoal

Monitorar rotineiramente a equipe quanto à sua saúde e bem-estar; estabelecer protocolos para rastreamento de contatos; garantir o fornecimento de uma equipe de psiquiatras, psicólogos e assistentes sociais para monitorar e tratar os efeitos psicológicos na equipe; garantir que o pessoal doente fique em quarentena por 2 semanas com um plano claro de acompanhamento e encaminhamento; fornecer protocolos para rastreamento de contatos de funcionários.

9. Considerações éticas

Use critérios de consenso predeterminados para o racionamento da ECMO, se indicado; reavaliar todos os aspectos do plano de tratamento de um paciente regularmente, incluindo a necessidade de continuar ou encerrar a ECMO; invocar justiça distributiva somente em circunstâncias em que o racionamento exclua a capacidade de cuidar de cada indivíduo de maneira ideal; buscar opiniões de comitês de ética hospitalar e médico-legais em cenários eticamente desafiadores.

10. Garantia de qualidade e pesquisa colaborativa

Manter estruturas de garantia de qualidade e governança clínica com análises frequentes da qualidade da ECMO; garantir a coleta e o compartilhamento de dados para informar a preparação e o atendimento ao paciente; objetivar a aprovação da ética em vigor ou desenvolver mecanismos para processos de revisão e aprovação da ética.

CONCLUSÕES

Não há evidências claras do benefício do uso do ECMO em pacientes com COVID-19 até o momento. As diretrizes provisórias da OMS recomendam oferecer oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) a pacientes elegíveis com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) relacionados à doença por coronavírus 2019 (COVID-19). A utilização do equipamento é recomendada pela OMS em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que conte uma equipe capacitada para a utilização do equipamento (60,84). A Organização Extracorpórea de Suporte à Vida (ELSO - *The Extracorporeal Life Support Organization*) orienta que uso de ECMO em pacientes com COVID-19 irá depender do caso e deve ser reavaliada regularmente com base na carga geral do paciente, capacitação da equipe e outros recursos. A AARC também recomenda o uso de ECMO apenas em adultos ventilados mecanicamente e com hipoxemia refratária em pacientes cuidadosamente selecionados com COVID-19 e SDRA grave. As evidências disponíveis de populações semelhantes de pacientes sugerem que pacientes cuidadosamente selecionados com SDRA grave que não se beneficiam do tratamento convencional podem ser bem-sucedidos com a ECMO venovenosa.

16 APÊNDICE 4

Perguntas clínicas:

- 1) Nos casos de manifestação de COVID – 19 a intubação deve ser precoce?
- 2) Qual o período ideal para a realização da intubação em pacientes com COVID-19?
- 3) Como prevenir infecção cruzada durante a intubação ou extubação?

Métodos

Desenho de estudo

Revisão rápida da literatura, na qual, as etapas de triagem, seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor apenas, com checagem dos dados por outro revisor.

Critérios de elegibilidade

- Tipo de estudo

Por se tratar de um contexto extremamente recente foram incluídos estudos científicos de qualquer delineamento clínico: estudos observacionais, série de casos, ensaios clínicos (randomizados ou não), revisões (sistemáticas ou não) e editoriais com informações importantes. Foram excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.

- Participantes elegíveis

Consideramos elegível qualquer estudo envolvendo pacientes com diagnóstico do novo coronavírus (SARS-COV-2), independente do país de origem, da idade, do sexo ou das comorbidades dos pacientes.

- Desfechos

Os desfechos avaliados foram proporção de intubação invasiva e não invasiva, características dos pacientes que evoluíram para intubação, tempo de intubação, risco de intubação, prevenção de infecção cruzada e taxa de mortalidade pós intubação.

Fontes de dados

A busca na literatura científica foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Embase. Não houve restrição por data de publicação, idioma dos estudos, idade ou sexo do paciente. Mais detalhes sobre a estratégia de busca realizada estão apresentados na **Tabela 7**.

Além disso, para mapear a literatura existente as informações também foram buscadas nos registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) e sites de agências de vigilância epidemiológica como o *Center for the Disease Control and Prevention (CDC)* e *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, além do site da Organização Mundial da Saúde. A intenção é compilar o maior volume de evidências possível, em tempo hábil.

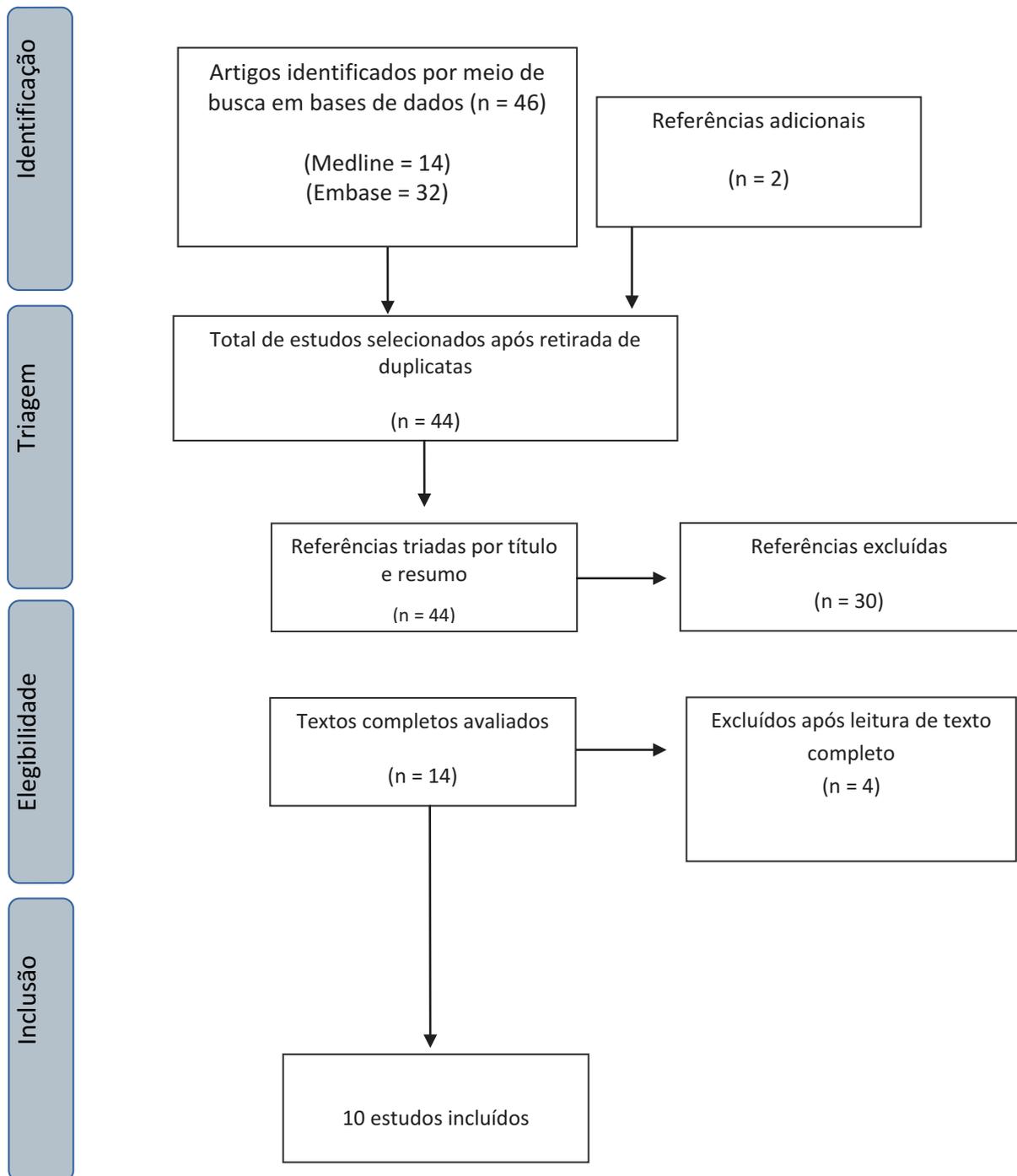
Tabela 7. Bases de dados pesquisadas, estratégias de busca realizadas e quantitativo de referências.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via PubMed)	((("Intubation"[Mesh]) OR "Intubation, Intratracheal"[Mesh] Tracheal intubation OR intubation OR endotracheal intubation)) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)) Data da busca: (24/03/2020)	14 referências
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim AND (('intubation'/exp OR 'intubation' OR 'respiratory tract intubation'/exp OR 'respiratory tract intubation' OR 'endotracheal intubation'/exp OR 'endotracheal intubation') AND [embase]/lim Data da busca: (19/03/2020)	32 referências
Total		46 referências

Resultados

Por meio das estratégias de busca detalhadas acima foram encontradas 46 referências (14 Medline e 32 Embase). Após a exclusão das duplicatas, 44 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, um total de 30 referências foram excluídas por não se adequarem aos critérios de inclusão, restando 14 referências a serem avaliadas por meio da leitura completa. Por fim, foram incluídos nessa revisão rápida de literatura 10 estudos, sendo duas revisões narrativas(85,86), um ensaio clínico randomizado(87), um estudo de coorte retrospectivo(88), três séries de caso retrospectivas(54,89,90) e quatro recomendações, editoriais ou cartas(91–93). O processo de identificação e seleção dos estudos pode ser visualizado com mais detalhes no Fluxograma PRISMA a seguir (**Figura 8**).

Figura 9: Fluxograma de Seleção dos artigos recuperados na base de dados *Medline*.



Motivo de exclusão dos estudos

Foram excluídos quatro estudos após leitura completa do texto(94-97). O motivo de exclusão dos estudos está registrado na **Tabela 8** abaixo.

Tabela 8: Motivo de exclusão dos estudos avaliados por leitura completa.

Estudo	Motivo de exclusão
Chen R et al., 2020	O desfecho é eficácia e segurança da anestesia geral ou peridural no parto cesariana em pacientes diagnosticados com COVID-19.
Chen YH et al., 2020	A intubação é de forma enteral transnasal por sonda para pacientes com tumor.
Jones RM et al., 2020	Prevenção de outras cepas do vírus que são a methicillinresistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) e SARS-CoV
Paules CI et al., 2020	Não apresenta dados sobre intubação traqueal.

Descrição dos estudos

Na **Tabela 9** foram apresentadas as principais características dos estudos incluídos. A descrição das da amostra ou objetivos, a descrição dos resultados preliminares e do rigor metodológico/risco de viés também está apresentadana **Tabela 9** abaixo. A avaliação da qualidade geral da evidência foi avaliada de forma qualitativa segunda a Ferramenta Grade e está exibida na **Tabela 10**.

Tabela 9: Estudos elegíveis, participantes, resultados e rigor metodológico.

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
Aminnejad R. et al., 2020	Carta ao editor	Recomendações sobre como evitar a tosse no momento de intubação ou extubação, com base na prática clínica Iraniana	<p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>Recomendação: Deve-se considerar a administração de uma dose intravenosa única de lidocaína no início e no final de qualquer procedimento que exija intubação e / ou extubação em pacientes com COVID-19.</p> <p>Motivo: É necessário evitar tosse exacerbada em pacientes com COVID-19, visto que a tosse é uma das principais formas de disseminação viral entre as pessoas.</p> <p>Antes da indução da anestesia para a intubação de pacientes com COVID-19 é necessária a administração de um opioide, como o fentanil e a tosse pode ficar exacerbada.</p> <p>A tosse também é um evento predominante durante a extubação. A tosse de emergência é uma questão desafiadora e uma variedade de medicamentos foi proposta para evitá-la. Novamente, a administração de lidocaína intravenosa (que está prontamente disponível) antes da extubação traqueal pode efetivamente reduzir a tosse de emergência sem quaisquer outros efeitos colaterais significativos.</p>	Alto (opinião da prática clínica)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
<p>Cai SJ. et al., 2020</p> <p>*Artigo completo no idioma Chinês</p>	<p>Série de casos retrospectiva</p>	<p>9 profissionais de saúde que realizaram a intubação traqueal de 12 pacientes diagnosticados com COVID-19</p>	<p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>Nesse estudo, 9 profissionais da saúde foram protegidos por Equipamento de Proteção Individual (EPI) com capuz protetor de pressão positiva para realizar intubação traqueal de pacientes diagnosticados com COVID-19. Diante dos procedimentos realizados no estudo todos os 9 profissionais foram acompanhados ao longo de 14 dias e nenhum deles foi infectado pelo vírus SARS-CoV-2.</p> <p><u>Equipamento utilizado:</u></p> <p>Os modelos de coifas de filtro de ar de suprimento de pressão positiva são S-805 e S-807 (3M Company nos Estados Unidos), e o modelo de broncoscópio portátil é o Insight iS3-C5.2 (Olympus Corporation no Japão).</p> <p><u>Procedimento realizado para a intubação:</u></p> <p>Preparação: Antes da intubação traqueal, os pacientes receberam máscara não invasiva de ventilação com pressão positiva ou inalação nasal de oxigênio de alto fluxo para estabelecer canais de infusão venosa profunda ou 2 a 3 canais de infusão venosa periférica.</p> <p>Anestesia: Administrar aos pacientes sedação e analgesia básicas (midazolam 1,0 mg.kg⁻¹ .h⁻¹ em bolus, propofol 1,0 mg.kg⁻¹ .h⁻¹ Bolus); após o broncoscópio alcançar acima da glote, intensificar a anestesia e administrar bolus intravenoso com midazolam 1,0 mg / kg, propofol 1,0 mg / kg, morfina 3 ~ 5 mg ou fentanil 50 ~ 75 mg (de acordo com o peso do paciente é ajustado adequadamente).</p>	<p>Alto (série de casos)</p>

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			Intubação traqueal: verifique a perviedade da cavidade nasal antes da intubação. Após a avaliação, o tubo traqueal pode ser passado. O tubo traqueal é pré-ajustado na extremidade proximal do broncoscópio. O broncoscópio entra na traqueia através da cavidade nasal. Uma vez colocado, o broncoscópio é retirado e a traquéia é intubada. Após a intubação traqueal bem-sucedida, o relaxante muscular atracuramida é administrado, se necessário, de acordo com a condição do paciente.	
Greenland JR.et al., 2020	Revisão de literatura	Recomendações práticas coletadas da literatura publicada para orientar anesthesiologistas que cuidam de pacientes com COVID-19	<p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>Recomendações:</p> <p>(1) Não adie a intubação em pacientes com insuficiência respiratória agravada, evite situações emergentes em que o equipamento de proteção individual deva ser aplicado às pressas.</p> <p>(2) Para intubações na sala de operações ou na UTI, use pelo menos uma bata, máscara N95 ou superior, boné, máscara facial e luvas. Algumas fontes sugerem respiradores motorizados para purificação do ar, luvas duplas, botas e macacões.</p> <p>(3) Se estiver usando um respirador purificador de ar, considere um N95 sob ele para minimizar o risco de contaminação ao remover o respirador purificador de ar.50</p> <p>(4) Peça a um colega que verifique a aplicação adequada do equipamento de proteção pessoal antes de entrar no quarto do paciente ou sala de cirurgia.</p> <p>(5) Considere escrever nomes de fornecedores em aventais ou capuzes (se usados) para facilitar a identificação.</p>	Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais bases de dados foram avaliadas ou como foi realizada a extração de dados. A revisão é uma sumarização de algumas informações

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>(6) Considere a montagem de kits de intubação com todos os suprimentos necessários com antecedência, para evitar várias entradas / saídas em uma sala de isolamento e atrasos na obtenção dos suprimentos necessários.</p> <p>(7) Considere revisar um plano de intubação com todos os profissionais antes de entrar no quarto do paciente.</p> <p>(8) Tenha o número mínimo e o profissional mais experiente na sala sempre que possível.</p> <p>(9) Use equipamento descartável sempre que possível.</p> <p>(10) Pré-oxigenar por 5 minutos com 100% de oxigênio para evitar ventilação manual, se possível.</p> <p>(11) Quando possível, use uma sequência rápida ou indução de sequência rápida modificada para evitar a ventilação com máscara de bolsa do paciente.</p> <p>(12) Considere inserir uma via aérea da máscara laríngea se houver necessidade prolongada de mascarar o paciente.</p> <p>(13) O rocurônio pode ser preferido como succinilcolina como paralisante na indução rápida de sequência para evitar o potencial de paralisia se desgastar e o paciente tossir se o procedimento de intubação for prolongado.</p> <p>(14) Conecte um filtro hidrofóbico de alta eficiência entre a máscara ou o tubo endotraqueal e a bolsa.</p> <p>(15) Evite a intubação com fibra óptica acordada, se possível, para diminuir a tosse do paciente durante a intubação.</p>	<p>que os autores determinaram como importantes.</p>

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>(16) Use videolaringoscopia, quando disponível, para aumentar a distância entre o paciente e o profissional de intubação.</p> <p>(17) Coloque o manguito imediatamente após a intubação da traqueia.</p> <p>(18) Monitorar o sucesso da intubação com capnografia - o uso de equipamentos de proteção individual pode dificultar ou impossibilitar a ausculta com um estetoscópio.</p> <p>(19) Considere o uso de ultrassom ou radiografia de tórax para confirmar a intubação traqueal em vez de brônquica, pois a ausculta pode ser difícil ou impossível.</p> <p>(20) Etiquete claramente salas e zonas quentes com pacientes com COVID-19 para que os profissionais saibam usar equipamento de proteção individual adequado.</p> <p>(21) Peça a um colega que verifique a remoção adequada do equipamento de proteção pessoal depois de sair do quarto do paciente.</p>	
Guan WJ. et al., 2020	Série de casos retrospectiva	Dados de prontuários eletrônicos de 1099 pacientes com COVID-19, confirmados por laboratório, provenientes de 552 hospitais em 30 províncias, regiões e municípios da China	<p>Desfecho: Percentual e características de pacientes intubados.</p> <p>No estudo avaliado 173 (15,4%) pacientes foram classificados como graves e 926 (84,2%) classificados como não graves no momento da admissão no hospital.</p> <p>Ventilação mecânica não invasiva:</p> <p>-Pacientes GRAVES que utilizaram ventilação mecânica não invasiva: 32,4%</p>	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
		continental até 29 de janeiro de 2020.	<p>-Pacientes NÃO GRAVES que utilizaram ventilação mecânica não invasiva: 0%</p> <p>Ventilação mecânica invasiva:</p> <p>-Pacientes GRAVES que utilizaram ventilação mecânica invasiva: 14,5%</p> <p>-Pacientes NÃO GRAVES que utilizaram ventilação mecânica invasiva: 0%</p>	
Huang C. et al., 2020	Série de casos	41 pacientes com pneumonia devido ao COVID-19, confirmada em laboratório, admitidos no hospital designado em Wuhan, China, em 2 de janeiro de 2020	<p>Desfecho: Característica dos pacientes.</p> <p>-Dispneia: 22 pacientes (55%)</p> <p>- Tempo do início da doença à dispneia: mediana de 8,0 dias (IQR 0 a 13).</p> <p>- Tempo desde o início da doença até a primeira internação hospitalar: 7,0 dias (4 a 8)</p> <p>- Tempo desde o início da doença até a falta de ar: 8,0 dias (5 a 13)</p> <p>- Tempo desde o início da doença até SDRA: 9 a 0 dias (8 a 14),</p> <p>- Tempo desde o início dos sintomas até a ventilação mecânica: 10,5 dias (7 a 14).</p>	Alto (Série de casos, com dados de prontuário)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society., 2020 *Artigo completo no idioma Chinês	Consenso de expert	Recomendações de consenso sobre todos os tratamentos de alto risco, com base nas evidências atuais e na limitação de recursos em algumas áreas, com o objetivo de reduzir a transmissão hospitalar e otimizar o tratamento dos pacientes com pneumonia COVID-19.	<p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>As recomendações do consenso são:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Prevenção e proteção padrão e isolamento do paciente; (2) Paciente deve usar a máscara durante o tratamento da cânula nasal de alto fluxo (HFNC); (3) Utilizar ventilador de membro duplo com filtros colocados nas saídas do ventilador ou trocador de calor e umidade (HME), ao invés de utilizar ventilador de membro único com HME colocado entre a porta de expiração e a máscara; evite usar a máscara com porta de expiração; (4) Colocação de filtro entre o reanimador e a máscara ou via aérea artificial; (5) Para pacientes com respiração espontânea, colocar máscara durante o exame broncoscópico; já para pacientes recebendo ventilação não invasiva, usar uma máscara especial com porta para o broncoscópico para realizar a broncoscopia; (6) Usar sedação e paralíticos durante a intubação, a pressão do manguito deve ser mantida entre 25-30 cmH2O; (7) O cateter de sucção em linha é recomendado e pode ser usado por uma semana; (8) Recomenda-se o uso de circuitos com fio aquecido de dois membros e somente há necessidade de mudança se houver sujeira visível; 	Alto (opinião de expert)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>(9) Para pacientes que precisam de suporte respiratório durante o transporte, coloque um trocador de calor e umidade (HME) entre o ventilador e o paciente;</p> <p>(10) É recomendado a implementação de um Teste de Respiração Espontânea (TRE), evite usar a peça em T. para fazer o teste TRE. Quando os pacientes com traqueotomia forem afastados ventilador, deve-se usar o HME, evitar o uso de peça em T. ou máscara de traqueostomia.</p> <p>(11) Evitar terapia de higiene brônquica desnecessária;</p> <p>(12) Para pacientes que necessitam de terapia com aerossol, recomenda-se inalador de pó seco com inalador de dose calibrada com espaçador para pacientes com respiração espontânea;</p>	
Wax RS et al., 2020	Revisão de literatura	Principais recomendações para ajudar a fornecer um atendimento ideal aos pacientes graves infectados com o vírus SARS-CoV-2, maximizando a segurança da equipe de saúde, de outros pacientes e do público.	<p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p><u>Recomendações:</u></p> <p>Oxigênio suplementar: fornecer a pacientes com doença respiratória leve. Durante o surto da SARS de Toronto, o oxigênio umidificado foi evitado para reduzir a possível propagação viral, embora o isolamento aéreo apropriado possa evitar essa preocupação.</p> <p>Cânulas nasais de alto fluxo (HFNC): deve ser limitado a pacientes em isolamento aéreo apropriado porque pode causar um aumento no risco de propagação viral através da geração de aerossóis.</p>	Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, bases de dados avaliadas ou nem extração de dados. É um resumo sobre

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>Nebulização de medicamentos: deve ser evitada, principalmente fora do isolamento aéreo, devido ao risco de aerossolização e propagação viral. Os broncodilatadores devem ser administrados usando inaladores de dose calibrada.</p> <p>CPAP / BiPAP: deve ser evitado em pacientes com 2019-nCoV e nunca deve ser usado fora de um isolamento apropriado no ar / gotículas. Em teoria, as unidades de CPAP / BiPAP com filtro de expiração poderiam ser usadas para apoiar pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória em isolamento aéreo apropriado; no entanto, a alta incidência de vazamento de máscara de CPAP / BiPAP pode tornar a filtragem incompleta. O uso do CPAP / BiPAP pode aumentar o risco de deterioração tardia, levando à necessidade de intubação emergente e maior risco de erros na colocação de EPI devido às pressões do tempo para ressuscitar.</p> <p>Intubação: 1) Todo o pessoal da sala deve estar usando EPI 2) O procedimento deve usar uma técnica de intubação de sequência rápida, para otimizar o sucesso da primeira tentativa. 3) Todo o equipamento e medicamentos necessários devem estar disponíveis na sala no momento da tentativa de intubação. 4) O número de pessoas na sala no momento da intubação deve ser minimizado apenas para membros essenciais da equipe. 5) A videolaringoscopia deve ser usada, idealmente com uma tela separada da lâmina, para evitar colocar a face do intubador perto do paciente. 6) Se uma via</p>	<p>algumas informações que os autores determinaram como importantes.</p>

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>aérea difícil for prevista, uma intubação broncoscópica flexível pode ser realizada usando um vídeo broncoscópio com a tela afastada do paciente. 7) Uma vez entubados todo o gás expirado no ventilador deve ser filtrado. 8) Os médicos devem considerar fortemente o pneumotórax em qualquer paciente ventilado com deterioração respiratória súbita.</p>	
Wu CN et al., 2020	Ensaio clínico aleatorizado	Adultos com pneumonia por COVID-19 e hipoxemia confirmada clinicamente e requerendo intubação na UTI	<p>Desfecho: eficácia e segurança da oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) durante a intubação broncoscópica/fibreótica em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19 em comparação com a oxigenação por máscara padrão (SMO).</p> <p>Frequência ventilatória: HFNO= 26,8 (DP 5,9) / SMO= 27,7 (DP 5,3)</p> <p>Comorbidades: Hipertensão - HFNO= 16 (57,1%) / SMO= 19 (63,3%) Diabetes mellitus - HFNO= 3 (10,7%) / SMO= 2 (6,7%) Doença cardiovascular - HFNO= 8 (28,6%) / SMO= 10 (33,3%)</p> <p>PaO₂/FiO₂ antes da intubação: HFNO= 139,5 (IQR 118,3; 162,3) / SMO= 128,5 (IQR 121,5; 136,3); p=0,0225</p> <p>Tempo total para intubação (segundos): HFNO= 68,5 (IQR 62,2; 74,0) / SMO= 76,0 (IQR 68,0; 90,5); p=0,005</p> <p>Menor Spo₂ durante a intubação: HFNO= 94,0 (IQR 92,1; 95,8) / SMO= 91,2 (IQR 86,3; 93,0); p=0,001</p>	Risco de viés incerto (Cochrane Risk of Bias) O estudo descreve ser aleatorizado, mas não mostra o método de randomização nem se houve alocação secreta. Não há dados sobre cegamento de pacientes e avaliadores.

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			Máscara de ventilação para Spo2 <90%: HFNO= 1 (3,6%) / SMO= 8 (26,7%); p = 0,015 Mortalidade (7 dias): HFNO= 0 / SMO= 0	
Wu C. et al., 2020	Estudo de coorte retrospectivo	Dados de 201 pacientes com pneumonia por COVID-19 na China entre 25 de dezembro de 2019 e 26 de janeiro de 2020. A data final do acompanhamento foi 13 de fevereiro de 2020	<p>Desfecho: Percentual e características de pacientes intubados.</p> <p><u>Geral</u> Cânula nasal: 98 (48,8%) Ventilação mecânica não invasiva: 61 (30,3%) Ventilação mecânica invasiva: 5 (2,5%) Oxigenação por membrana extracorpórea: 1 (0,5%)</p> <p><u>Pacientes com Síndrome do desconforto respiratório agudo</u> Cânula nasal: 17 (20,2%) Ventilação mecânica não invasiva: 61 (72,6%) Ventilação mecânica invasiva: 5 (6,0%) Oxigenação por membrana extracorpórea: 1 (1,2%)</p> <p>Entre os 67 pacientes que receberam ventilação mecânica, 44 (65,7%) morreram, 14 (20,9%) receberam alta do hospital e 9 (13,4%) permaneceram internados. O tempo médio desde a admissão até o desenvolvimento de SDRA foi de 2 dias (IQR, 1-4 dias). Todos os pacientes que morreram desenvolveram SDRA e receberam ventilação mecânica.</p>	Moderado risco de viés – Estudo bem delineado, apresenta critérios e análises mais confiáveis, porém são dados retrospectivos que não houve um cuidado com coleta ou perda e dados.

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
Zuo MZ. et al., 2020	Recomendações	Recomendações sobre a realização da intubação endotraqueal por anesthesiologistas de linha de frente e médicos intensivistas de acordo com um grupo de especialistas do gerenciamento de vias aéreas da Sociedade Chinesa de Anestesiologia.	<p>Desfecho: Quando a intubação endotraqueal deve ser realizada em tempo hábil?</p> <p>1) Pacientes graves, sem alívio dos sintomas (desconforto respiratório persistente e / ou hipoxemia) após oxigenoterapia padrão;</p> <p>2) Os sintomas (dificuldade respiratória, frequência respiratória > 30 / min, índice de oxigenação <150 mmHg) persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas.</p> <p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>1) A intubação deve ser realizada em uma sala de isolamento aéreo.</p> <p>2) Todos os profissionais de saúde associados (HCWs) devem ser aplicados com equipamento de proteção pessoal (EPI) adequado para transporte aéreo / gotículas.</p> <p>3) A intubação deve ser realizada o mais rápido possível e de preferência na primeira tentativa para não aumentar as chances de contaminação do vírus na equipe</p> <p>4) Recomenda-se a intubação transnasal broncoscópica acordada com auto-respiração reservada com sedação adequada e anestesia tópica suficiente.</p> <p>5) Se disponível, a máscara endoscópica é altamente recomendada com vantagens de prevenção potencial de dessaturação e disseminação de gotículas e / ou aerossol.</p>	Alto (Opinião de especialista)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			<p>6) Se a intubação transnasal falhar, a intubação oral pode ser adotada. O EPI melhorado deve ser aplicado e devem ser tomadas medidas para inibir os reflexos da tosse. O spray de lidocaína pode ser usado para anestesia tópica com precauções, pois pode gerar aerossol e gotículas contagiosas.</p> <p>7) O videolaringoscópio com lâminas descartáveis é recomendado para intubação traqueal por via oral.</p> <p>8) Recomenda-se a sucção das vias aéreas fechadas para reduzir o aerossol viral.</p> <p>9) Se a intubação traqueal falhar, uma máscara laríngea de segunda geração deve ser colocada imediatamente. Se a máscara laríngea de segunda geração for colocada corretamente e for alcançada ventilação satisfatória, a intubação traqueal pode ser realizada através da máscara laríngea com a orientação do broncoscópiofibreótico.</p> <p>10. Um filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA) deve ser instalado entre a máscara e o circuito respiratório ou a bolsa respiratória e um na extremidade expiratória do circuito respiratório.</p> <p>11. Todos os dispositivos das vias aéreas devem ser coletados em sacos com dupla vedação e implementar a desinfecção adequada durante o descarte.</p> <p>12. A limpeza e desinfecção apropriadas das superfícies dos equipamentos e do ambiente são obrigatórias para reduzir a transmissão pela rota de contato indireto.</p>	

Tabela 10: Avaliação geral da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Avaliação Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Recomendação para intubação

8	Estudos observacionais	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Recomendação geral: Há duas opiniões diferentes sobre quando intubar os pacientes com COVID-19. A primeira é baseada em um consenso da Sociedade Chinesa de Anestesiologia que recomenda considerar intubação em caso de pacientes graves, com desconforto respiratório persistente (dificuldade respiratória, frequência respiratória > 30 / min, índice de oxigenação <150 mmHg), e / ou hipoxemia, após oxigenoterapia padrão. Pacientes que persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas. A segunda é baseada na inferência de estudos prognósticos e na opinião clínica de clínicos em Wuhan que uma intubação não deve ser prematura, porém oportuna para a tomada de decisão. Outros critérios como Spo2 menor que 93% no ar ambiente e uma relação Pao2 / Fio2 menor que 300 mmHg, para facilitar a preparação para a intubação com base na experiência de cuidar de pacientes críticos em Wuhan.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---	------------------------	---------

Explicações

- a. Os estudos são baseados na opinião de especialistas, ou não tem metodologia adequada.
- b. As recomendações são provenientes de pequenos grupos de especialistas locais.
- c. Apesar da maioria dos estudos ser para pacientes graves ou críticos existem recomendações opostas entre os estudos sobre intubação.

Considerações finais e Recomendações

Os desfechos de interesse desse estudo foram proporção e características de pacientes que evoluíram para intubação invasiva e/ou não invasiva, tempo de intubação, risco de intubação, prevenção de infecção cruzada e taxa de mortalidade pós intubação.

Proporção e características de pacientes que evoluíram para intubação invasiva e/ou não invasiva

A partir de dados retrospectivos coletados na China e envolvendo 1099 pacientes diagnosticados com COVID-19 podemos observar que 41% dos pacientes precisaram de oxigênio terapia, porém apenas 2,5% da amostra evoluiu para ventilação mecânica invasiva, sendo que 5,1% da amostra utilizou ventilação mecânica não invasiva (89). Ainda nessa amostra 173 (15,4%) pacientes foram classificados como graves e 926 (84,2%) classificados como não graves. A ventilação mecânica foi iniciada em mais pacientes com doença grave do que naqueles com doença não grave (ventilação não invasiva, 32,4% vs. 0%; ventilação invasiva, 14,5% vs. 0%). A taxa de mortalidade foi de 8,1% nos pacientes graves e 0,1% nos pacientes não graves (89).

A classificação quanto à gravidade da doença foi realizada segundo os critérios da *American Thoracic Society guidelines for community-acquired pneumonia*(98), no momento da admissão no hospital. Para ser classificado como severo o paciente deve apresentar pelo menos um critério principal ou três ou mais critérios secundários. Veja os critérios na Tabela abaixo, reproduzida do estudo de Metlay JP. e colaboradores. Esses critérios podem auxiliar como fatores prognósticos quando o paciente é admitido no hospital (98).

2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia¹⁶

Validated definition includes either one major criterion or three or more minor criteria

Minor criteria

Respiratory rate \geq 30 breaths/min

PaO₂/FiO₂ ratio \leq 250

Multilobarinfiltrates
Confusion/disorientation
Uremia (blood urea nitrogen level \geq 20 mg/dl)
Leukopenia* (white blood cell count $<$ 4,000 cells/ μ l)
Thrombocytopenia (plateletcount $<$ 100,000/ μ l)
Hypothermia (core temperature $<$ 36°C)
Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation
Major criteria
Septic shock with need for vasopressors
Respiratory failure requiring mechanical ventilation
*Due to infection alone (i.e., not chemotherapy induced).

Um estudo de coorte retrospectivo coletou dados de 201 pacientes com idades entre 21 e 83 anos com pneumonia confirmada por COVID-19 hospitalizados na China(88). Entre todos os pacientes, 165 (82,1%) necessitaram de oxigênio no hospital. Os tipos de suporte ventilatório utilizados forama cânula nasal (n = 98 [48,8%]), a ventilação mecânica não invasiva (n = 61 [30,3%]), a ventilação mecânica invasiva (n = 5 [2,5%]) ou a ventilação mecânica invasivacom oxigenação por membrana extracorpórea (n = 1 [0,5%]). Do total da coorte, 84 (41,8%) pacientes desenvolveram SDRA, 53 (26,4%) foram internados em unidade de terapia intensiva, 67 (33,3%) receberam ventilação mecânica e 44 (21,9%) morreram. Entre os 67 pacientes que receberam ventilação mecânica, 44 (65,7%) morreram, 14 (20,9%) receberam alta do hospital e 9 (13,4%) permaneceram internados. O tempo médio desde a admissão até o desenvolvimento de SDRA foi de 2 dias (IQR, 1-4 dias). Todos os pacientes que morreram desenvolveram SDRA e receberam ventilação mecânica(88).

Um ensaio clínico avaliou eficácia e segurança da oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) durante a intubação broncoscópicafibreóptica em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19 em comparação com a oxigenação por máscara padrão (SMO). Em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19, o HFNO proporcionou um tempo de intubação mais curto e uma incidência menos frequente de dessaturação durante tentativas de intubação traqueal fibreóptica em comparação com pré-

oxigenação por ventilação com máscara facial. A oxigenação nasal de alto fluxo é potencialmente útil durante a indução e intubação de sequência rápida em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19. Embora não tenhamos evidências de que a intubação traqueal fibroótica possa impedir a transmissão viral transmitida pelo ar do paciente para o profissional de saúde, isso pode aumentar a distância entre o anestesiologista e as vias aéreas do paciente(87).

Tempo de intubação e risco de intubação

A decisão de intubar pode ser óbvia, por exemplo, em pacientes com parada cardiopulmonar ou via aérea perdida ou comprometida. Porém, em pacientes diagnosticados com COVID-19 o momento de intubação e as consequências desta, ainda é uma decisão que carece de evidências de qualidade para orientação (99).

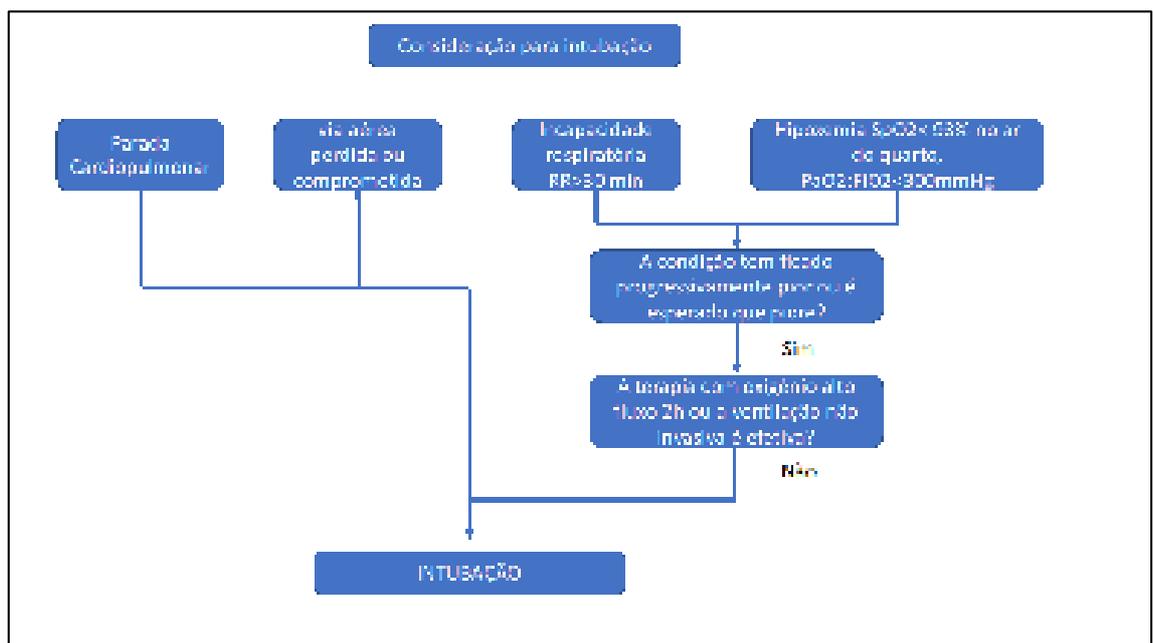
Segundo especialistas da Sociedade Chinesa de Anestesiologia a recomendação de prosseguir com intubação endotraqueal é para pacientes que não apresentam melhora no desconforto respiratório, taquipnéia (frequência respiratória superior a 30 por minuto) e oxigenação fraca (Pao₂ a Relação Fio₂ inferior a 150 mmHg) após 2 h de oxigenoterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva(92). No entanto, ainda não há evidências clínicas robustas que afirmem essa recomendação (99). Um estudo retrospectivo mostrou que a média de tempo para intubação desde o início da doença foi de 10,5 dias (Desvio padrão: 7 a 14 dias)(54).

Médicos da linha de frente que cuidam de pacientes críticos em Wuhan sugerem que a intubação e a ventilação invasiva podem ter sido prejudicadas em alguns pacientes. Isso pelo fato que, no tratamento clínico, o prognóstico de pacientes com intubação traqueal tardia em pacientes com COVID-19 grave é ruim, sendo que um estudo que avaliou o prognóstico mostrou que, 30 pacientes (81%) dos 37 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica morreram por 28 dias(100).

Em Wuhan, o processo de tomada de decisão para intubação se baseia na **Figura 9** abaixo, retirada do estudo de Meng e colaboradores (99). Como síntese da interpretação da figura uma intubação não prematura, porém oportuna é a palavra-chave na tomada de decisão. Outros critérios como Spo₂ menor que 93% no ar ambiente e uma relação Pao₂/Fio₂ menor que 300 mmHg, para facilitar a preparação para a intubação com base na

experiência de cuidar de pacientes críticos em Wuhan. Esta proposta é justificada porque a intubação emergente despreparada acarreta mais riscos, incluindo infecção cruzada. Também é justificado pela observação de que alguns pacientes são relativamente assintomáticos, embora apresentem um bom grau de hipoxemia por razões inexplicáveis (referida como "hipoxemia silenciosa" em Wuhan)(99).

Figura 10: Proposta de critérios para intubação conforme Meng et al., 2020.



Identificamos na literatura estudos que não necessariamente foram realizados em pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2, porém são pacientes que apresentam sintomas de desconforto respiratório, como pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), similarmente aos sintomas dos pacientes graves ou críticos diagnosticados com COVID-19(101). Neste momento, acreditamos que evidência indireta pode auxiliar na tomada de decisão clínica.

Em pacientes com oxigenoterapia nasal de alto fluxo, o índice ROX $[SpO_2 / (FiO_2 \times RR)]$ pode ser usado como índice de avaliação da intubação traqueal, sendo recomendado o uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo por 12 horas. Pacientes com índice ROX $< 3,85$ receberam intubação traqueal para ventilação mecânica invasiva(101).

Um estudo prospectivo multicêntrico de ECR em pacientes com SDRA leve devido a pneumonia precoce mostrou que a ventilação com pressão

positiva não invasiva não reduziu a taxa de intubação traqueal; 48 horas com ventilação não invasiva e ventilação minuto > 11 L/min foram fatores de risco independentes para falha do tratamento(102). Recomenda-se que pacientes com COVID-19 com $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) sejam tratados com intubação traqueal o mais cedo possível após oxigenoterapia de alto fluxo nasal ou ventilação não invasiva por 2h(102).

Prevenção de infecção cruzada

Durante a intubação traqueal, uma grande quantidade de gotículas pode ser produzida pela tosse e respiração forçada do paciente que contém o vírus COVID-19. Nesse momento, a equipe médica e os pacientes estão em contato próximo e há necessidade de estratégias para que a equipe não seja infectada com o vírus. A intubação de pacientes críticos com SARS-CoV foi associada a episódios de transmissão de profissionais de saúde. As razões para isso são provavelmente multifatoriais, incluindo derramamento viral de alto nível devido à gravidade da doença do paciente, procedimentos associados à reanimação ou intubação que podem gerar aerossóis e uso de EPI pelos profissionais de saúde (paciente de alto risco + procedimento de alto risco = maior nível de precauções)(92,93).

Como resultado, o manejo de pacientes que necessitam de intubação ou reanimação exige cuidado específico e deve ser realizado em uma sala de isolamento aéreo. Todo o pessoal da sala deve estar usando EPI transportado por via aérea/de gotículas, incluindo uma máscara N95 testada para ajuste ou um PAPR. É necessário um planejamento cuidadoso dessa intervenção. O procedimento deve ser tentado pela pessoa mais qualificada na intubação, usando uma técnica de intubação de sequência rápida, para otimizar o sucesso da primeira tentativa. O tráfego recorrente de pessoas que trazem equipamentos para a sala pode aumentar o risco de transmissão viral. Todo o equipamento e medicamentos necessários devem estar disponíveis na sala no momento da tentativa de intubação. O número de pessoas na sala no momento da intubação deve ser minimizado apenas para membros essenciais da equipe(92,93).

Uma estratégia de prevenção apresentada a Minnejade colaboradores (91) foi a administração de lidocaína no início e no final de qualquer procedimento que exija intubação e/ou extubação em pacientes com COVID-

19. Na qual, promove o relaxamento muscular e inibe a tosse exacerbada dos pacientes (91).

De acordo com Cai SJ e colaboradores(90), a equipe médica precisa de uma proteção em três níveis da cobertura do filtro de pressão positiva e a intubação traqueal precisa ser guiada por broncoscópico, como apresentado na **Figura 10**.

Figura 10: Operadores usando equipamento de proteção de três níveis e tampa da cabeça do filtro de pressão positiva para operação.



Uma das vantagens da intubação via broncoscópico é que o operador pode se posicionar a mais de 50 cm de distância da boca do paciente, evitando a proximidade extrema. Vale ressaltar que embora as medidas acima mostraram minimizar o risco de infecção cruzada e nenhum dos 9 profissionais da saúde apresentaram exame positivo para o COVID durante o acompanhamento de 14 dias, a concentração de bioaerosol na sala aumenta significativamente durante a intubação, portanto o número de operadores deve ser minimizado. No estudo apresentado, geralmente, havia apenas um médico e uma enfermeira na sala (90).

Enfatizamos que todas as estratégias apresentadas são decorrentes de relatos clínicos ou no máximo consenso clínico e, portanto, necessitam de cautela na interpretação das recomendações.

Recomendação geral: Há duas opiniões diferentes sobre quando intubar os pacientes com COVID-19. A primeira é baseada em um consenso da Sociedade Chinesa de Anestesiologia que recomenda considerar intubação em caso de pacientes graves, com desconforto respiratório persistente (dificuldade respiratória, frequência respiratória >30/min, índice de oxigenação <150 mmHg), e/ou hipoxemia, após oxigenoterapia padrão. Pacientes que persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas. A segunda é baseada na inferência de estudos prognósticos e na opinião clínica de clínicos em Wuhan que uma intubação não deve ser prematura, porém oportuna para a tomada de decisão. Outros critérios como $SpO_2 < 93\%$ no ar ambiente e uma relação Pao_2/Fio_2 menor que 300 mmHg, podem colaborar para facilitar a preparação para a intubação com base na experiência de cuidar de pacientes críticos em Wuhan.

17 APÊNDICE 5

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do ibuprofeno em pacientes com COVID-19 (utilizado como tratamento sintomático para COVID-19 ou como anti-inflamatórios para comorbidades crônicas relacionadas)?

Metodologia

Desenho de estudo

Revisão rápida da literatura, na qual as etapas de triagem, seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor apenas, com checagem dos dados por outro revisor.

Critérios de elegibilidade

Estudos científicos de qualquer natureza (observacionais, randomizados, revisões [sistemáticas ou não]), avaliando resultados de pesquisa relacionados ao novo coronavírus (SARS-COV-2), que estejam em conformidade com as questões de pesquisa formuladas acima. Serão avaliados estudos nos idiomas inglês, português e espanhol. Não há restrição quanto à idade, sexo ou localidade.

Fontes de dados

Para responder a estas questões, procuramos por evidências científicas nos sítios de revistas especializadas, em bases de dados primárias (Medline e Embase), registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) e sites de agências de vigilância epidemiológica como o *Center for the Disease Control and Prevention* (CDC) e *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), além do site da Organização Mundial da Saúde (OMS). A intenção é angariar o maior volume de evidências possível em tempo hábil.

Estratégias de busca

Bases Primárias

Numa estratégia de busca preliminar, realizamos buscas estruturadas na base de dados Medline (via Pubmed) e Embase.

As buscas foram realizadas no dia 19 de março de 2020, por questão de pesquisa. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no

Quadro 7 abaixo.

Quadro 7: Estratégias de busca conduzidas nas bases de dados

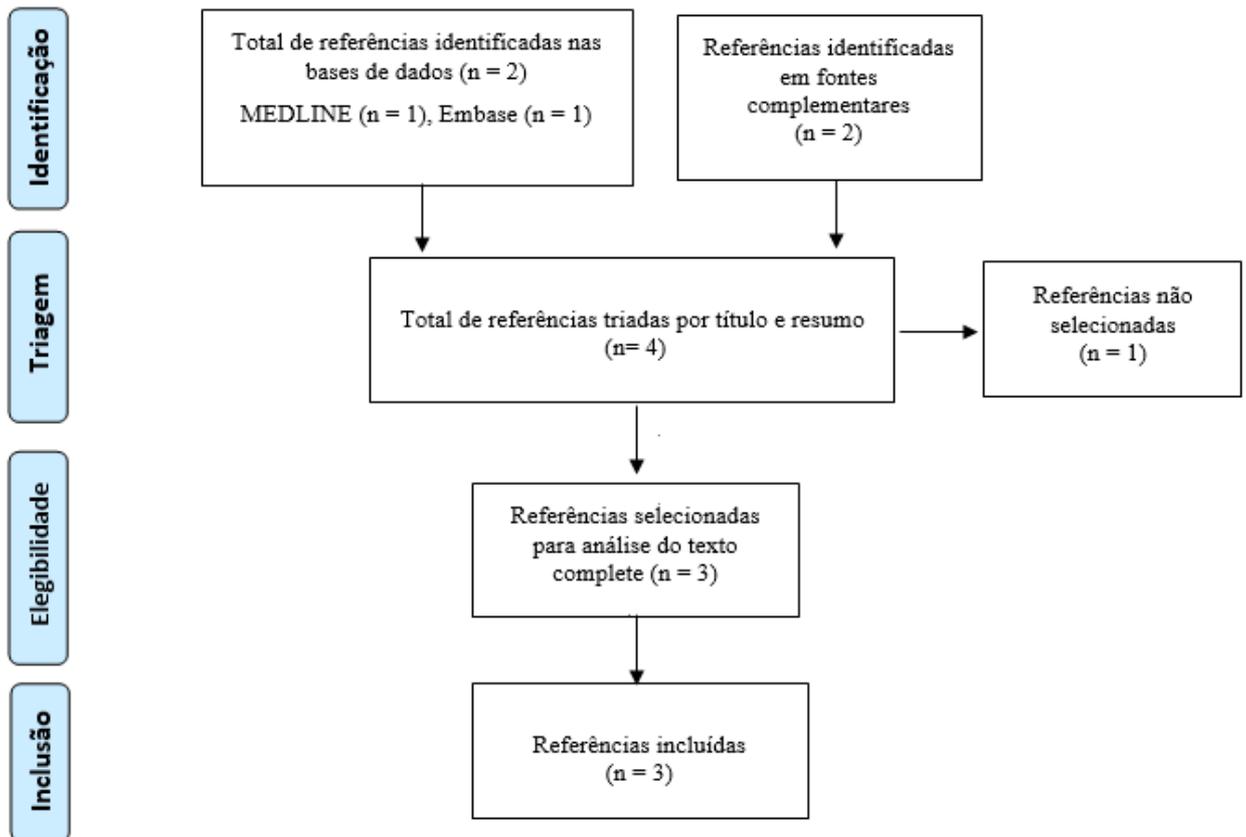
Base de dados (data da busca)	Estratégia de busca	Resultado (N), referências
Medline (19/03/2020)	("Ibuprofen"[Mesh] OR ibuprofen OR ibuprofen anvil OR alivium OR buscopan OR buscopan OR algiflex OR algireumatol OR nurofen OR spidlen OR ibuflex) AND ("novel coronavirus" OR covid-19 OR "covid 19" OR covid-19 OR sars-cov-2 OR "sarscov 2") Resultado: 1	
Embase (18/03/2020)	('ibuprofen'/exp OR 'ibuprofen' OR 'ibuprophen') AND [embase]/lim AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim Resultado: 1	2

Resultados

Resultados relacionados à utilização de ibuprofeno em pacientes com COVID-19

Por meio da busca na Base de dados Medline e Embase, dois títulos foram identificados. Outras duas referências foram identificadas por busca manual. Após a leitura dos textos completos, três estudos foram considerados elegíveis para a síntese narrativa (103–105). O fluxograma de seleção está exibido na **Figura 11**.

Figura 11: Fluxograma de seleção dos artigos.



Os estudos incluídos foram duas cartas ao editor e um estudo pré-clínico. As principais características dos estudos são sumarizadas na **Tabela 11**.

Veljkovic et al. (2020) realizaram um estudo por meio da metodologia de espectro informacional (informationalspectrummethod - ISM), um método virtual de espectroscopia para análise de proteínas. O estudo publicado dia 27 de janeiro, no intuito de entender a composição do vírus SARS-CoV-2 e possíveis alvos -terapêuticos para vacinas e medicamentos. O estudo identificou semelhanças com os outros vírus da mesma família (SARS-CoV e MERS-CoV). O SARS-CoV-2 está altamente relacionado ao SARS-CoV e, em menor grau, ao MERS-CoV e tem como receptor a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2). Os autores também indicam que possivelmente a proteína humana actina participe na ligação do covid-19 nas células e medicamentos que interagem com a proteína actina (como oibuprofeno)

devem ser investigados como possível terapia para o tratamento da infecção do Covid-19. No entanto, os autores reconhecem que são necessárias mais pesquisas sobre essas questões(105).

Fang et al. (2020) escreveram uma carta ao editor da revista *The Lancet Respiratory Medicine*, com informações de pacientes com diabetes e hipertensão que foram infectados com o SARS-CoV-2. Os autores chamam a atenção para o fato de que as comorbidades mais frequentes relatadas em pacientes com COVID-19 são geralmente tratadas com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Sabe-se que o SARS-CoV-2 se liga às células-alvo através desta enzima (ECA 2), e que a expressão da ECA 2 é substancialmente aumentada em pacientes com diabetes e hipertensão, que são tratados com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Dessa forma, os autores formularam a hipótese de que medicamentos anti-inflamatórios, como o ibuprofeno, poderiam facilitar e piorar as infecções por SARS-CoV-2. Medicamentos como ibuprofeno e tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona e ciglitazona) também aumentam a expressão da ECA 2 (103). No entanto, o tratamento com ibuprofeno e medicamentos inibidores da ECA não foram avaliados em nenhum dos estudos incluídos pelo autor.

Outro pesquisador, **Michael Day**, escreveu uma carta aos editores da revista *The BMJ*, informando a opinião de cientistas e médicos que apoiam o uso de paracetamol (acetaminofeno) ao invés de ibuprofeno. Foi relatado que houve quatro casos de pacientes jovens com Covid-19 e sem problemas de saúde subjacentes, os quais desenvolveram sintomas graves após o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no estágio inicial de seus sintomas. Os pesquisadores relatam que há evidências de que doenças prolongadas ou complicações de infecções respiratórias podem ser mais comuns quando os AINEs são usados - complicações respiratórias ou sépticas e complicações cardiovasculares. Mencionam também, que as propriedades anti-inflamatórias do ibuprofeno podem atenuar o sistema imunológico, o que pode retardar o processo de recuperação dos pacientes. Também acrescentam que é provável, com base nas semelhanças entre o novo vírus (SARS-CoV-2) e o SARS-CoV, que o novo reduza uma enzima chave que regula parcialmente a concentração de água e sal no sangue, contribuindo para a pneumonia observada nos casos graves(104).

O CDC e ECDC até o momento não emitiram opinião sobre a utilização do ibuprofeno nos pacientes infectados com Covid-19.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e algumas autoridades reguladoras, como a European Medicines Agency (EMA), o National Health Service (NHS) do Reino Unido, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS) na Espanha e o Health Products Regulatory Authority (HPRA) na Irlanda declararam que atualmente não há evidências para confirmar agravamento da infecção por SARS-CoV-2 com o ibuprofeno ou outros AINEs. A EMA recomenda ainda que nos casos de febre ou dor em pacientes com Covid-19, os profissionais considerem as opções disponíveis, incluindo paracetamol, dipirona e AINEs. O NHS não aconselha a suspensão do tratamento com ibuprofeno, mas nos casos de iniciar o tratamento é preferível que priorizem o uso de paracetamol para tratar os sintomas da infecção(106).

Tabela 11: Características dos estudos selecionados e principais resultados.

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Fang et al., 2020	Carta ao editor	Dados de três estudos (53,107,108)	<p>(4) 52 pacientes com Covid-19 em UTI, destes houve 32 óbitos (22% tinham doenças cerebrovasculares e 22% tinham diabetes).</p> <p>(5) 1099 pacientes com Covid-19, destes 173 tinham doença grave com comorbidades de hipertensão (23,7%), diabetes mellitus (16,2%), doenças coronárias (5,8%) e doença cerebrovascular (3%).</p> <p>(6) 140 pacientes internados com Covid-19, destes 30% tinham hipertensão e 12% tinham diabetes.</p> <p>Possível relação com o consumo de medicamentos inibidores da ECA 2, medicamentos que aumentam a expressão desta enzima, como ibuprofeno, com o aumento do risco de desenvolver Covid-19 grave e fatal.</p> <p>A hipótese não foi comprovada, pois não foi avaliado nos estudos.</p>	Alto (carta ao editor)
Veljkovic et al., 2020	Pré-clínico (informational spectrum method – ISM)	Sequências de proteínas de superfície S1 de 8 humanos com Covid-19, depositadas no banco de dados GISAID disponível ao público (avaliado em 19 de janeiro de 2020)	<p>As proteínas S1 dos vírus SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV codificam informações comuns.</p> <p>O SARS-CoV-2 tem como receptor a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2).</p> <p>É provável que a proteína humana actina participe na ligação do SARS-CoV-2 nas células dos hospedeiros.</p> <p>Medicamentos que interagem com a proteína actina (como o ibuprofeno) devem ser investigados como possível terapia para o tratamento de Covid-19.</p>	Alto (estudo pré-clínico descritivo)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Day et al., 2020	Carta ao editor	Opinião de especialista	<p>Relato de 4 jovens com Covid-19 e sem comorbidades desenvolveram sintomas graves após o uso de AINEs no início do tratamento da infecção. Complicações respiratórias ou sépticas e complicações cardiovasculares podem ser mais comum quando os AINEs são usados.</p> <p>As propriedades anti-inflamatórias do ibuprofeno podem atenuar o sistema imunológico e retardar o processo de recuperação dos pacientes. É provável, com base nas semelhanças entre o novo vírus (SARS-CoV-2) e o SARS-CoV, que o SARS-CoV-2 reduza uma enzima chave que regula parcialmente a concentração de água e sal no sangue, contribuindo para a pneumonia observada nos casos graves.</p>	Alto (carta ao editor)

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Considerações finais e Recomendações

São conhecidos os efeitos dos medicamentos AINEs em ocultar os sintomas de uma piora de infecção, como relatado na maioria das bulas destes medicamentos. Uma pesquisa da Agência Nacional Francesa de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM) indicou que a varicela e algumas infecções bacterianas podem ser agravadas com uso de AINEs, ibuprofeno e cetoprofeno. Desde então o comitê de segurança da EMA (PRAC) iniciou uma revisão de todos os dados disponíveis sobre estes medicamentos para verificar se é necessária alguma medida adicional (109). Este estudo ainda não foi concluído, até o momento orientam que esses medicamentos sejam usados na menor dose eficaz pelo menor período possível e que cada caso deve ser avaliado separadamente, considerando os benefícios e riscos dos medicamentos.

A base para a suspeita da relação prejudicial do ibuprofeno nos pacientes com Covid-19 surgiu da publicação de Fang et al. (2020) (103), uma carta ao editor mencionando que o uso de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, tiazolidinedionas e ibuprofeno poderiam exacerbar o processo COVID-19. No entanto, os autores explicitamente formularam isso como uma hipótese não comprovada por estudo científico.

Portanto, até o momento, não há evidência científica que estabeleça uma relação entre o ibuprofeno e a piora dos pacientes com Covid-19. Os estudos mencionados neste documento são de muito baixa qualidade, são opiniões de especialista e hipóteses não confirmadas em estudos científicos. Há muita incerteza na relação risco-benefício do uso de ibuprofeno nos pacientes com Covid-19. No entanto por se tratar de doença desconhecida e causadora de uma pandemia, por precaução e segurança, a maioria dos pesquisadores, médicos e autoridades reguladoras de medicamentos têm orientado que o tratamento destes pacientes seja priorizado com paracetamol e não recomendam a suspensão do tratamento com ibuprofeno naqueles que já fazem o uso para outras condições, até que surjam novas evidências sobre os efeitos nocivos do ibuprofeno nas infecções por SARS-CoV-2.

Recomendação

Nos casos de Covid-19 priorizar o uso de paracetamol ou dipirona para tratamento sintomático. Aqueles que atualmente usam AINEs (como

ibuprofeno e naproxeno) para tratar suas doenças crônicas não devem interromper o tratamento e devem falar com profissional de saúde se tiverem alguma dúvida sobre a troca de medicamentos.

18 APÊNDICE 6

Qual a eficácia, segurança e informações de uso de uso dos antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) em pacientes com COVID-19?

Estratégias de busca

Bases Eletrônicas

As buscas foram realizadas no dia 26 de março de 2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 8** abaixo e foram extraídas de uma revisão sistemática rápida.

Quadro 8: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE (via PubMed)	#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric #3 #1 AND #2	61
Embase (via Elsevier)	#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12' #2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino]	24

	<p>quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrocloroquine'/exp OR hydrocloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquinidiphosphas' OR 'chloroquinumdiphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquinedp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochin OR 'resochin junior' OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn</p>	
--	--	--

	<p>7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Clinicaltrials.gov	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	27
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #3 AND #8</p>	2

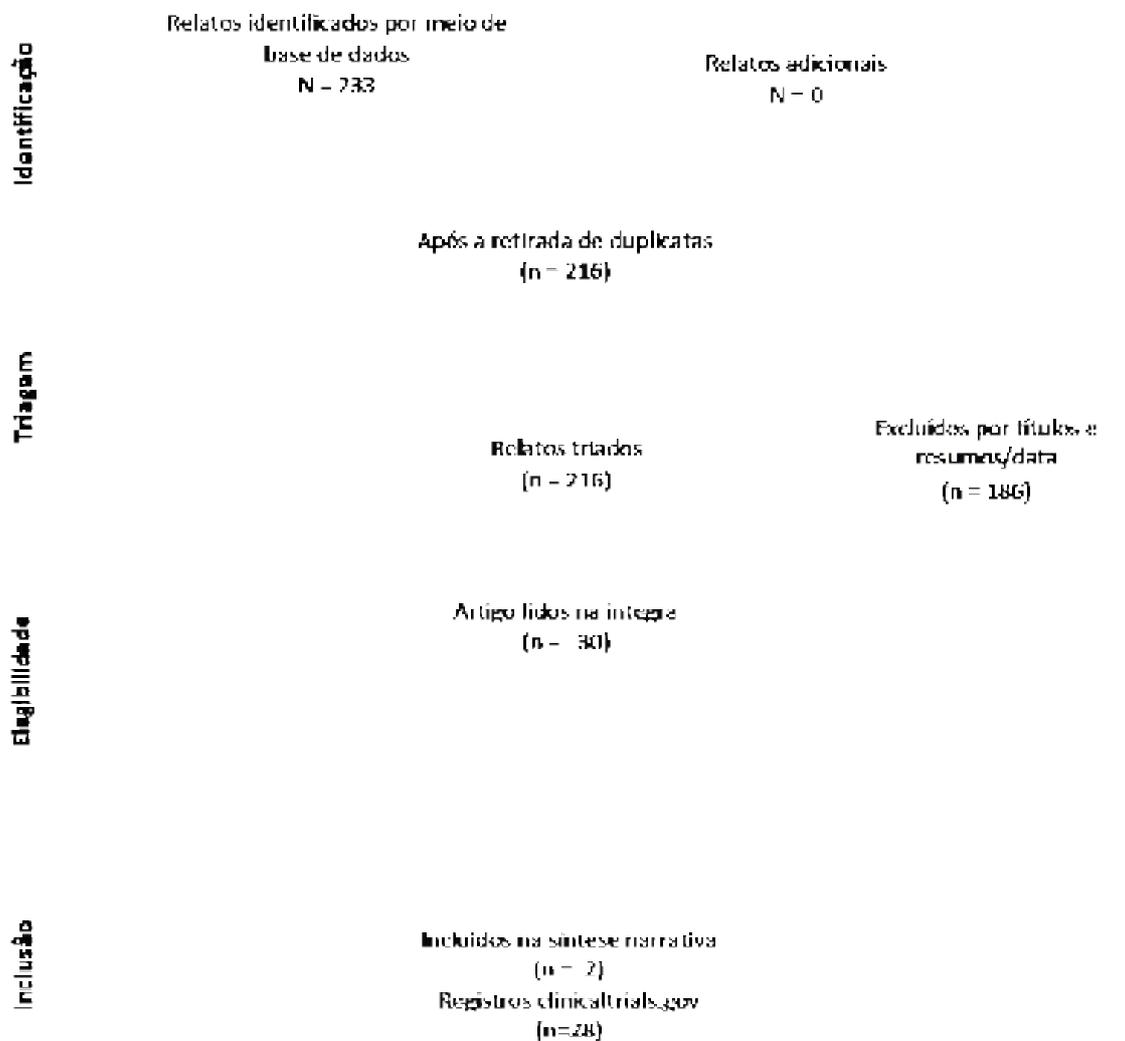
LILACS	#1 MH:"Coronavirus" OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses) #2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR (Oxicloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine) OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) #3 #1 AND #2	0
Open Grey (www.opengrey.eu)	"COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	76
ICTRP-WHO*	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) #2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial #3 #1 AND #2	33
Total	---	223

*WHO-ICTRP - a busca foi feita em 19 de março de 2020, pois esta base de registros de estudos clínico estava temporariamente indisponível no dia 26 de março de 2020.

Resultados

Por meio das estratégias acima, foram recuperadas 223 referências, e após eliminação de sete duplicatas, 216 referências foram avaliadas por meio dos títulos e resumos. Após esta primeira fase de seleção, 30 referências elegíveis foram avaliadas na íntegra e a elegibilidade foi confirmada. Sendo assim, 30 estudos foram considerados elegíveis, sendo um ensaio clínico aberto não randomizado com dados parciais (110), um ensaio clínico aberto randomizado (111) e 28 estudos clínicos em andamento. Os registros dos estudos clínicos em andamento serão mais detalhados a seguir. O fluxograma PRISMA de seleção dos estudos é exibido na **Figura 12**.

Figura 12: Fluxograma PRISMA com o processo de seleção dos estudos.



O **Quadro 9** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados de dos dois estudos clínicos com resultados disponíveis

Quadro 9: Aspectos metodológicos e principais achados dos dois estudos incluídos (extraído de Riera 2020).

Estudo	Chen 2020	Gautret 2020
Desenho	Ensaio clínico aberto randomizado (NCT04261517)	Ensaio clínico aberto não randomizado (EU ClinicalTrialsRegister 2020-000890-25)
População / Condição de interesse	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 • > 18 anos de idade 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 • > 12 anos de idade
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina 400mg/1x dia por 5 dias (n = 15) • Tratamento padrão (n = 15) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias (n = 20) • Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg 1x/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6) • Tratamento padrão (n = 16)
Financiamento	Público (Shanghai Public Health Clinical Center)	Público (governo Francês)
Ausência de detecção viral em swab de orofaringe por PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Após 7 dias de tratamento: 86,7% (13/15) no grupo hidroxicloroquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 93,3% (14/15) no grupo controle (p > 0,05) • Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Após 6 dias de tratamento: 70% do grupo hidroxicloroquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0,001) • Análise post-hoc: 100% do grupo hidroxicloroquina + azitromicina (n = 6) <i>versus</i> 57,1% no grupo hidroxicloroquina isolada <i>versus</i> 12,5% no grupo tratamento padrão.

Estudo	Chen 2020	Gautret 2020
Eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo hidroxicloroquina: quatro eventos <ul style="list-style-type: none"> ○ Diarreia (n = 2) ○ Piora do quadro clínico com descontinuidade do tratamento (n= 1) ○ Aumento transitório de aspartatoaminotransferase (n=1) • Grupo controle: 3 eventos <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumento da creatinina sérica (n=1) ○ Anemia (n=1) ○ Aumento transitório de aspartatoaminotransferase (n = 1). 	Não avaliado
Tempo até a negatificação da carga viral (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo hidroxicloroquina: Mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) • Grupo controle: Mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4). 	Não avaliado
Progressão radiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo hidroxicloroquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias. • Grupo controle: 46.7% apresentaram melhora radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias. 	Não avaliado

Estudo	Chen 2020	Gautret 2020
Mortalidade	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Não relatado
Risco de viés	Alto para viés de performance e incerto para vieses de seleção e detecção (Tabela de Risco de Viés da Cochrane).	Risco de viés geral: sério (ROBINS-I)

PCR: polymerasechainreaction (reação em cadeia da polimerase)

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado nos **Quadros 10 e 11**.

Quadro 10: Risco de viés do ensaio clínico randomizado (111) utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019] (extraído de Riera 2002).

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Geração da sequência	Risco incerto	Não relatado.
Sigilo de alocação	Risco incerto	Não relatado.
Mascaramento dos participantes/equipe	Alto risco	Estudo aberto.
Mascaramento do avaliador dos desfechos	Risco incerto	Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado.
Dados incompleto dos desfechos	Baixo risco	Apenas um participante do grupo intervenção teve a hidroxicloroquina descontinuada devido à piora do quadro clínico. A análise realizada foi por intenção por tratar.
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco	O registro do clinicaltrials.gov (NCT04261517) foi publicado no dia 07/02/2020 e o período de inclusão de participantes foi de 06/02 a 25/02. Apesar deste atraso de um dia no registro, pelo número de participantes e pela extensão de recrutamento considerou-se que o preenchimento do protocolo foi prospectivo. Deste modo, julgou-se que os desfechos primários foram pré-planejados e relatados na publicação.

Outras fontes de vieses	Baixo risco	Não foi identificada nenhuma outra fonte de vieses aparente.
-------------------------	-------------	--

Quadro 11: Risco de vieses do ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020] em andamento com resultados parciais publicados (ferramenta ROBINS-I)* [Stern 2016].

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Viés devido a fatores de confusão	Risco de vieses sério	A média de idade dos participantes na linha de base foi de 51,2 anos (desvio-padrão 18,7) no grupo hidroxiclороquina e 37,3 (desvio-padrão 24,0) anos no grupo controle. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,06$) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico. O fato de a média de idade ser maior no grupo intervenção pode indicar que foi dada a preferência à inclusão de participantes com outros fatores de risco no grupo tratamento.
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	Risco de vieses sério	O grupo intervenção foi recrutado em um centro único ("The MéditerranéeInfectionUniversity Hospital Institute in Marseille") e o grupo controle foi recrutado em outros centros ("Controlswithouthydroxychloroquinetreatmentwere recruited in Marseille, Nice, AvignonandBriançon centers, alllocated in South France"). Esta característica aumenta o risco de vieses consideravelmente, pois as co-intervenções e as condições dos centros podem ser bem distintas, gerando um desbalanço entre os grupos na linha de base e durante a evolução do estudo.

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Viés na classificação das intervenções	Risco de viés baixo	Não houve risco associado a classificação das intervenções. O estudo foi prospectivo.
Viés devido a desvio das intervenções	Risco de viés sério	Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxiclороquina também receberam azitromicina como co-intervenção. Além disso, co-intervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneas entre os grupos de intervenção comparados.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Risco de viés sério	Seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxiclороquina não foram analisados para o desfecho relatado. Apesar de terem sido relatados como “perdas”, o autor parecer ter realizado uma análise per protocol da intervenção.
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco de viés moderado	Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos swabs podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de viés sério	Desfechos clínicos planejados não foram relatados e o time-point principal relatado no estudo (6 dias) não foi planejado no protocolo disponível [EU ClinicalTrialsRegister 2020-000890-25].
Viés geral	Risco de viés sério	O estudo possui risco de viés sério para vários domínios considerados na avaliação.

Utilizamos a abordagem GRADE para avaliar a certeza no conjunto final de evidências obtidas pelo ensaio clínico randomizado incluído nesta revisão e foi construída uma tabela-resumo com os resultados (**Quadro 12**). Para todos

os desfechos considerados por esta revisão, a evidência tem certeza muito baixa. A certeza foi rebaixada em dois níveis devido à imprecisão relacionada às estimativas dos resultados e em dois níveis devido ao alto risco de viés atribuído ao estudo incluído. Isso significa que não temos certeza sobre qualquer efeito da hidroxiclороquina para pacientes com COVID-19.

Quadro 12: Avaliação da Qualidade da evidência (GRADE)

Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxiclороquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxiclороquina				
Mortalidade relacionada com COVID-19 seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.
Mortalidade geral seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.

Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxiclороquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes antes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxiclороquina				
Eventos adversos (quaisquer) - seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	Houve três eventos adversos menores no grupo controle (aumento da creatinina, anemia, elevação do aspartatoaminotransferase) e quatro eventos adversos menores no grupo hidroxiclороquina (diarreia [2], interrupção do tratamento devido à deterioração do estado clínico [1] e elevação do aspartatoaminotransferase [1]).

Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxiclороquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes antes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxiclороquina				
Desfecho laboratorial: Negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	Não foram relatados dados suficientes para análises. A taxa de negativação de carga viral foi de 86,7% (13/15) no grupo hidroxiclороquina <i>versus</i> 93,3% (14/15) no grupo controle (p> 0,05). O ensaio clínico não randomizado também incluído nesta revisão [Gautret 2020] relatou taxa de negativação de carga viral de 70% do grupo hidroxiclороquina <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0,001, após 6 dias)

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes antes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Desfecho laboratorial Tempo para negatificação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	Não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxicloroquina foi de 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) versus 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4) no grupo controle.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparador e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%). IC: Intervalo de confiança ECR: ensaio clínico randomizado PCR: *Polymerase Chain Reaction* (reação e polimerase em cadeia)

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Além dos estudos publicados, incluímos 28 registros de protocolo de estudos clínicos. Estas propostas de estudos se encontram ainda incipientes e sem resultados publicados. No entanto, são importantes para gerar uma previsibilidade das tecnologias futuras. Nesses estudos, a cloroquina e a hidroxicloroquina são comparadas a placebo, terapia convencional ou antivirais. Os supracitados estudos estão mais bem detalhados no **Quadro 13** abaixo.