

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| **Versão 2**

08 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
08 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 Riera - 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

Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/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

Colaboração Externa

Associação de Medicina Intensiva Brasileira -

AMIB

Hospital Moinhos de Vento - HMV

Hospital Sírio Libanês - HSL

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

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.

A elaboração dessa versão das diretrizes baseou-se nas evidências científicas relativas às 12 perguntas de pesquisa elegidas. A consulta às etapas metodológicas e ao sumário dos dados está disponível no **Apêndice das Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID 19**.

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).

Atualização da Versão 2

- Atualização da sessão 4.1.3. Isolamento.
- Atualização da definição de casos.

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 08 de abril de 2020, no Brasil existem 15.927 casos confirmados de COVID-19 e 800 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 nº 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. 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).

4.1.2. 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).

4.1.3. Isolamento

Conforme a recomendação da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) em seu Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária, todas as pessoas com diagnóstico de Síndrome Gripal 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. Quanto ao cuidado doméstico do paciente, deverão ser seguidas as recomendações estabelecidas na pela Secretaria SAPS em seu protocolo (Tabela 11). Em referência à Portaria n° 454 de 20 de março de 2020, que define as condições de isolamento domiciliar, é importante esclarecer que o documento recomenda o isolamento das pessoas com qualquer sintoma respiratório, com ou sem febre, buscando a adoção das medidas de isolamento de maneira mais precoce possível (26).

Contudo, para diagnóstico e notificação de Síndrome Gripal (SG) - e demais medidas correspondentes previstas no Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária, a serem adotadas pelos serviços de saúde-, é necessário seguir critérios atuais que exigem a presença de febre. Os contatos domiciliares de paciente com SG confirmada

também deverão realizar isolamento domiciliar por 14 dias seguindo as condutas estabelecidas pela Secretaria SAPS em seu protocolo (Tabela 11 - Precauções do cuidador). Caso seja necessário, os contatos deverão receber atestado médico pelo período dos 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 (26).

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 paciente, o caso notificado e o período de 14 dias deve ser reiniciado (26).

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**).

Em relação ao afastamento e retorno às atividades de profissionais de saúde, o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária (Versão 7), prevê as seguintes situações:

- a) Profissionais contactantes domiciliares assintomáticos de pacientes suspeitos ou confirmados de Síndrome Gripal.
 - Contactante domiciliar, seguir as seguintes recomendações:
 - caso do domicílio realizou teste (RT-PCR ou sorológico) e o teste foi positivo: o profissional de saúde mantém 14 dias de afastamento, a contar do início dos sintomas do caso (26).

- caso do domicílio realizou teste (RT-PCR ou sorológico) e o teste foi negativo: retorno imediato ao trabalho, desde que assintomático.
 - caso do domicílio não realizou teste (RT-PCR ou sorológico): Afastamento do profissional por 7 dias, a contar do início dos sintomas do caso. Retorna ao trabalho após 7 dias, se permanecer assintomático (26).
 - Contactante não domiciliar: sem recomendação de afastamento.
- b) Profissional de saúde com suspeita de Síndrome Gripal (febre acompanhada de tosse ou dor de garganta ou dificuldade respiratória).

Deve afastar-se do trabalho imediatamente (26). O retorno ao trabalho deve atender a uma das condições a seguir:

- Teste disponível (RT-PCR ou sorológico): retorna ao trabalho se o teste for negativo.
- Teste indisponível (RT-PCR ou sorológico): retorna ao trabalho se estiver com um mínimo de 72 horas assintomático **E** mínimo de 7 dias após o início dos sintomas.

Para maiores detalhes ver a Tabela 13, do Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária (Versão 7)(26).

c) Afastamento de profissional de saúde em grupo de risco.

Recomenda-se afastamento laboral para as consideradas condições de risco:

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Cardiopatias graves ou descompensados (insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica);
- Pneumopatias graves ou descompensados (asma moderada/grave, DPOC);

- Imunodepressão;
- Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- Diabetes mellitus, conforme juízo clínico;
- Doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica;
- Gestação de alto risco (26).

Em caso de impossibilidade de afastamento desses profissionais, estes não deverão realizar atividades de assistência a pacientes suspeitos ou confirmados de Síndrome Gripal. Preferencialmente deverão ser mantidos em atividades de gestão, suporte, assistência nas áreas onde NÃO são atendidos pacientes suspeitos ou confirmados de Síndrome Gripal (26).

4.1.4. 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.

4.1.5. Monitoramento

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 por meio do endereço eletrônico 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.

Com o 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.

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) são definidas abaixo (54):

CASOS SUSPEITOS

DEFINIÇÃO 1 - SÍNDROME GRIPAL (SG): indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre*, mesmo que relatada, acompanhada de tosse OU dor de garganta OU coriza OU dificuldade respiratória.

*Na suspeita de COVID-19, a febre pode não estar presente.

1. **EM CRIANÇAS:** considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico.
2. **EM IDOSOS:** a febre pode estar ausente. Deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência.

DEFINIÇÃO 2 - SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG): Síndrome Gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU Pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto.

1. **EM CRIANÇAS:** além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

CASOS CONFIRMADOS

POR CRITÉRIO LABORATORIAL: caso suspeito de SG ou SRAG com teste de:

- Biologia molecular (RT-PCR em tempo real, detecção do vírus SARS-CoV2, Influenza ou VSR):
 - Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado detectável para SARS-CoV2.
 - Influenza: com resultado detectável para Influenza.

- Vírus Sincicial Respiratório: com resultado detectável para VSR.
- Imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos):
 - Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG. Em amostra coletada após o sétimo dia de início dos sintomas.

POR CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO: caso suspeito de SG ou SRAG com:

Histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

CASO DESCARTADO DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-2019)

Caso suspeito de SG ou SRAG com resultado laboratorial negativo para CORONAVÍRUS (SARS-COV-2 não detectável pelo método de RT-PCR em tempo real), considerando a oportunidade da coleta **OU** confirmação laboratorial para outro agente etiológico.

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 2. 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 • 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 grave¹(17,62–64) (**Figura 1**):

- Oximetria de pulso;
- gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbica ou acidose);
- TC de tórax;
- teste rápido para a influenza;
- RT-PCR – SARS-CoV-2;
- glicemia;
- ureia;

¹ 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

- 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 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).

Fatores de risco para complicações clínicas	Sintomas respiratórios	
	Trato respiratório superior	Trato respiratório inferior
Alto risco	Grupo B	Grupo D
Baixo risco	Grupo A	Grupo C

GRUPO B
Alto risco /Trato respiratório superior

- Oximetria de pulso
- TC de Tórax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno.
- Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma

GRUPO D
Alto risco/ Trato respiratório inferior

- Avaliar oximetria de pulso
- TC de Torax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma
- Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;
- Antibiótico se sinais de sepse.
- Internação hospitalar recomendada

GRUPO A
Baixo risco/ Trato respiratório superior

- Avaliar oximetria de pulso
- Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno.
- Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma

GRUPO C
Baixo Risco/ Trato respiratório inferior

- Avaliar oximetria de pulso
- TC de Torax
- Solicitar teste rápido para influenza
- RT-PCR para SARS-CoV2
- Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma
- Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;
- Antibiótico se sinais de sepse
- Internação hospitalar recomendada

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 3 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) 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, sibilo, 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/hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina)

Até o dia 23 de março de 2020, foram identificados dois estudos clínicos, com resultados divergentes, sobre o uso de hidroxiclороquina (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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina e azitromicina tiveram remissão viral (107). No entanto, o estudo de Chen et al. (112) não encontrou diferença na taxa de negativação da carga viral após sete dias (86,7% versus 93,3%; p> 0,05), ao comparar o grupo que recebeu hidroxiclороquina 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 4** a seguir, conforme Nota Informativa nº 6/2020 - DAF/SCTIE/MS (15).

Quadro 4. 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.
*Dispneia, frequência respiratória > 30/min, SpO ₂ ≤ 93%, PaO ₂ /FiO ₂ < 300 e/ou infiltração pulmonar > 50% dentro das 24 a 48 h. **Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos. ***Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de 7,5 mg/Kg peso.		

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 umifenavir 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**).

7.4.5. 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 5: 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 4** 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, hipercalcemia 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>.

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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina comparado com a combinação da hidroxiclороquina com as medidas gerais de saúde pública, tem previsão de finalização em 2020 (NCT04304053). Outro estudo, que avaliará o uso de hidroxiclороquina 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 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 (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.

10 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>
 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 obstetrica 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 Novel 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.ab
stract](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 Gestação [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.

11 APÊNDICE METODOLÓGICO

Contexto

A partir da formação de um grupo elaborador que compreendeu infectologistas, a Diretoria Clínica, a Diretoria de Pesquisa e metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, foram levantadas dúvidas e formuladas questões de pesquisa, cujas respostas viriam a subsidiar a 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 à pandemia de COVID-19 crescem diariamente. Dessa forma, este documento segue o conceito de diretriz viva (*living guidelines*) (1,2), segundo o qual as informações oriundas das mais variadas fontes (artigos, documentos governamentais, recomendações de sociedades, protocolos [*guidelines*] já publicados, entre outros) deverão ser buscadas semanalmente, de forma rápida e sistemática. No cenário recente de incertezas quanto à COVID-19, acreditamos que essa é uma maneira de produzir um documento robusto e atualizado.

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

- 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*, poderá vir a incluir novas perguntas durante o processo de atualização semanal a que está submetido.

Evidência científica

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

Nesse 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 o desenho do 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 detentores 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. Esses estudos também foram considerados possuidores de alto risco de viés.

Nos casos em que houve uma revisão sistemática com qualidade que compreendesse o todo da evidência, essa foi selecionada. Já nos casos em que a revisão se encontrava desatualizada – ou seja, quando se detectou a existência de novos estudos fora do seu escopo –, optou-se por conduzir uma nova revisão. Com respeito aos casos em que havia mais de uma revisão sistemática elegível, a mais recente e completa foi selecionada, desde que tivesse sido avaliada como metodologicamente correta.

Qualidade da evidência

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

Sumário das evidências avaliadas

Confira a evidência científica relativa às perguntas de pesquisa que nortearam a elaboração dessas diretrizes, clique aqui.

**Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus**

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL