

# **CORONAVÍRUS** **COVID-19**

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

| Versão 4

07 de Maio 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  
07 de maio 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

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 Atenção Especializada em Saúde -

SAES/MS

Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS

Bruna Cabral de Pina Viana - DGITIS/SCTIE/MS

Clarice Moreira Portugal - DGITIS/SCTIE/MS

Fabiana Raynal Floriano - DGITIS/SCTIE/MS

Getulio Cassemiro Souza - DGITIS/SCTIE/MS

José Octávio Beutel - DGITIS/SCTIE/MS

Patrícia Mandetta Gandara - DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração de texto*

Ângela Maria Bagattini - HSL

Bruno de Melo Tavares - HAOC

Cassia Garcia Moraes Pagano - H MV

Cinara Stein - H MV

Daniela Vianna Pachito - HSL

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

Maicson Falavigna - H MV

Patrícia do Carmo Silva Parreira - HAOC

Rachel Riera - HSL

Suzana Margareth Ajeje Lobo - AMIB

Verônica Colpani - H MV

*Layout e diagramação*

Leonard Lemos Galvão - DGITIS/SCTIE/MS

*Supervisão*

Denizar Vianna Araújo - Secretaria de Ciência,  
Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em  
Saúde - SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado -

DGITIS/SCTIE/MS

*Colaboração Externa*

Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB

Hospital Moinhos de Vento - H MV

Hospital Sírio Libanês - HSL

*Revisão Técnica*

Gustavo Campello Rodrigues - DGITIS/SCTIE/MS

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla -

DGITIS/SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito - DGITIS/SCTIE/MS

Nicole Freitas de Mello - DGITIS/SCTIE/MS

Raissa Allan Santos Domingues - DGITIS/SCTIE/MS

Rosângela Maria Gomes - DGITIS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva - DGITIS/SCTIE/MS

*Colaboração Interna*

## APRESENTAÇÃO

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

A intensa 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 desta versão das Diretrizes baseou-se nas evidências científicas relativas às 23 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](#) resultado da busca e atualização das evidências.

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

## ATUALIZAÇÃO DA VERSÃO 4 E DIRECIONAMENTOS FUTUROS

A cada versão dessa Diretriz novas informações serão inseridas e parte da evidência será atualizada, visto que a publicação de novas evidências pode implicar a necessidade de alteração das recomendações iniciais formuladas. Atualmente, o volume de publicações sobre o tema é vasto e aumenta a cada dia, o que acrescenta dificuldade ao processo de atualização. Frente a esse cenário, o objetivo é fornecer um documento o mais completo possível, com robustez metodológica e de acordo com as recomendações das principais instituições nacionais e internacionais.

Nesta edição, foram atualizadas as seguintes informações:

- recomendações e apêndices quanto ao tratamento (cloroquina e hidroxicloroquina; corticosteroides; antivirais; oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); antibioticoterapia; inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina(BRA); tocilizumabe; ivermectina; atazanavir; antagonistas do receptor de endotelina; plasma de convalescentes; inibidores de *Janus Associated Kinases* (JAKs);

- recomendação quanto ao uso de máscaras;
- inserção de recomendações e apêndices para novas tecnologias (heparinas, vacina Bacillus Calmette - Guérin [BCG], nitazoxanida);
- informações sobre os testes imunológicos (testes rápidos imunocromatográficos, imunoensaios laboratoriais); e
- informações sobre a transmissão vertical de COVID-19.

As seguintes seções serão atualizadas nas próximas versões:

- características da COVID-19 em populações específicas; e
- recomendações para a prática cirúrgica em diferentes áreas (oncologia, otorrinolaringologia, obstetrícia, cardiologia, urologia, neurologia, entre outras), bem como em diferentes modalidades (minimamente invasiva, laparoscópica, endoscópica, robótica, etc.).

Além das informações atualizadas, nesta versão foi inserido um sumário das recomendações contidas no documento, para que esse possa ser utilizado com maior praticidade.

## SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES

A seguir, inserimos as principais recomendações realizadas nesta Diretriz (versão 4, com data de 06 de maio de 2020), conforme cada seção do documento. Maiores informações estão disponíveis no corpo da Diretriz.

<b>Classificação da COVID-19</b>	
CIDs para notificação	As notificações de COVID-19 devem ser feitas, preferencialmente, pelos CIDs U07.1 ou 07.2. Na falta destes na base de registro, o CID B34.2 pode ser utilizado. No contexto da AP, pode ser utilizado CIAP-2 R74. <b>A notificação de COVID-19 é compulsória.</b>
<b>Prevenção e precauções</b>	
Critérios de Elegibilidade	<p><b>Critérios de inclusão</b> Pacientes com suspeita diagnóstica de COVID-19 ou com doença confirmada por meio de exames laboratoriais (bioquímicos ou biologia molecular).</p> <p><b>Critérios de exclusão</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes com infecções virais por outros agentes etiológicos que não são SARS-CoV-2;</li> <li>2. pacientes com outras doenças de acometimento do trato respiratório com testagem negativa para COVID-19; e</li> <li>3. caso suspeito de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave com resultado laboratorial negativo para coronavírus (SARS-CoV-2 não detectável pelo método de PCR em tempo real [RT-PCR] em tempo real), considerando a oportunidade da coleta OU confirmação laboratorial para outro agente etiológico.</li> </ol>
Medidas gerais, uso de máscaras, isolamento, vacina, desinfecção	<p><b>1. Medidas gerais:</b> Lavagens das mãos, distanciamento social, etiqueta respiratória e segurança alimentar.</p> <p><b>2. Máscaras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Pessoas saudáveis apenas devem utilizar máscaras caso estejam cuidando de algum caso suspeito de COVID-19. Pessoas com síndrome gripal, casos confirmados e suspeitos de COVID-19 devem utilizar máscaras.</li> <li>• Considerando a escassez de EPIs para profissionais de saúde, sugere-se o uso de máscaras de pano pela população como um método de barreira importante quando combinado aos demais cuidados de higiene já preconizados. Essa é uma estratégia que tem o intuito de proteger o outro, ou seja, minimizar a disseminação de gotículas ainda na fase assintomática, uma vez que essa via de transmissão ainda não está totalmente elucidada.</li> </ul> <p><b>3. Isolamento:</b> <u>População geral</u> - Diagnóstico de Síndrome Gripal isolamento domiciliar por 14 dias e demais familiares (Atestado aos familiares - CID 10 - Z20.9). <u>Profissionais de saúde</u> - Afastamento por 14 dias em caso de contatos familiares com diagnóstico confirmado ou por 7 dias para os casos não</p>

	<p>confirmados em que o profissional não apresenta sintomas da doença. Profissional com suspeita de síndrome gripal (teste indisponível) retorna ao trabalho se estiver com um mínimo de 72 horas assintomático e mínimo de 7 dias após o início dos sintomas. Profissionais com testagem negativa retornam ao trabalho imediatamente. Profissionais em grupo de risco devem ser afastados ou mantidos em atividades de gestão e suporte sem contato com pacientes.</p> <p>A evidência científica aponta que o isolamento é uma medida de controle da pandemia.</p> <p><b>4. Vacina:</b> Calendário vacinal em dia, especialmente para a vacina da influenza nos grupos preconizados.</p> <p><b>5. Vacina BCG:</b> Até o presente momento, não se pode recomendar a vacina BCG para prevenção e nem para o tratamento específico de COVID-19. Isso porque não há estudo clínico que tenha avaliado a eficácia e segurança da vacina nesse cenário especificamente.</p> <p><b>6. Desinfecção:</b> Limpeza das superfícies com detergente neutro seguida do uso de soluções desinfetantes.</p>
<b>Diagnóstico</b>	
Diagnóstico	<p><b><u>CASOS SUPEITOS</u></b></p> <p><b>DEFINIÇÃO 1 - SÍNDROME GRIPAL (SG):</b> 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.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EM CRIANÇAS: considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico.</li> <li>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.</li> </ol> <p><b>DEFINIÇÃO 2 - SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG):</b> Síndrome Gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU Pressão persistente no tórax OU saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EM CRIANÇAS: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.</li> </ol> <p><b><u>CASOS CONFIRMADOS</u></b></p> <p><b><u>POR CRITÉRIO LABORATORIAL</u></b> - caso suspeito de SG ou SRAG com teste de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biologia molecular (RT-PCR em tempo real, detecção do vírus SARS-CoV-2, Influenza ou VSR):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado detectável para SARS-CoV-2.</li> <li>○ Influenza: com resultado detectável para Influenza.</li> <li>○ Vírus Sincial Respiratório: com resultado detectável para VSR.</li> </ul> </li> <li>• Imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos):</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doença pelo Coronavírus 2019: com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG. Em amostra coletada após o sétimo dia de início dos sintomas.</li> </ul> <p><u>POR CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO</u> - 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.</p> <p><b><u>CASOS DESCARTADOS DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-2019)</u></b> - caso suspeito de SG ou SRAG com resultado laboratorial negativo para CORONAVÍRUS (SARS-COV-2 não detectável pelo método de RT-PCR), considerando a oportunidade da coleta OU confirmação laboratorial para outro agente etiológico.</p>
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.
Exame físico	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; ausculta pulmonar: presença de estertores inspiratórios, expiratórios, respiração brônquica ou dificuldade respiratória em pacientes com pneumonia e avaliação de sinais de cianose e hipóxia.
Testes diagnósticos e outros exames	<p>Testes moleculares de amplificação de ácido nucleico de SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR em tempo real (RT-PCR).</li> </ul> <p>Testes imunológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos anti SARS-CoV-2.</li> <li>• Imunoensaios laboratoriais.</li> </ul> <p>A aplicação de testes imunológicos para a testagem da população tem como grupo prioritário as <b>pessoas sintomáticas</b> pertencentes aos seguintes grupos da população:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profissionais de saúde e segurança pública em atividade, tanto na assistência quanto na gestão;</li> <li>• pessoas que residam no mesmo domicílio de um profissional de saúde e segurança pública em atividade;</li> <li>• pessoas com idade igual ou superior a 60 anos;</li> <li>• portadores de condições de risco para complicações da COVID-19 (Tabela 5); e</li> <li>• população economicamente ativa (indivíduos com idade entre 15 e 59 anos).</li> </ul> <p>O resultado dos testes isoladamente não confirma nem exclui completamente o diagnóstico de COVID-19. Contudo, em conjunto com as</p>

	<p>demais informações clínico-epidemiológicas, é possível que o resultado do teste seja utilizado para qualificar a decisão dos profissionais.</p> <p>Outros exames:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura de sangue para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior.</li> </ul> <p>Exames de imagem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raio X do tórax - pacientes com suspeita de pneumonia; e</li> <li>• Tomografia Computadorizada (TC) do tórax - pacientes com acometimento do trato respiratório inferior.</li> </ul>
<b>Tratamento</b>	
Triagem	<p>Os pacientes com SG leve serão atendidos no âmbito da atenção primária à saúde. Esses deverão permanecer em isolamento domiciliar e realizar o tratamento sintomático, conforme o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Primária à Saúde.</p> <p>Pacientes com SG grave deverão ser direcionados para serviços de saúde adequados para internação. A admissão e a alta na UTI devem ser discutidas diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Casos de SRAG devem ser investigados para a infecção pelos vírus SARS-CoV-2 e influenza – caso ainda não tenha sido testado –, como também para infecções bacterianas.</p> <p>Exames laboratoriais e exames de imagem podem ser rotineiramente solicitados para estadiamento do quadro de pacientes graves e avaliação da sua evolução (19,83–85):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oximetria de pulso;</li> <li>• gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbica ou acidose);</li> <li>• TC de tórax;</li> <li>• teste rápido para a influenza;</li> <li>• RT-PCR ou teste imunológico;</li> <li>• glicemia;</li> <li>• ureia;</li> <li>• bilirrubina total e frações;</li> <li>• D-dímero (quando disponível);</li> <li>• hemograma completo;</li> <li>• coagulograma (TAP e TTPa);</li> <li>• marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa (PCR), dependendo da disponibilidade);</li> <li>• troponina sérica; e</li> <li>• lactato desidrogenase sérica.</li> </ul> <p>Recomenda-se estratificar os sintomas no trato respiratório inferior e superior associados ao atendimento de paciente que os apresente. Os seguintes fatores de risco para agravamento (ver Figura 1: condutas que podem ser adotadas no atendimento aos pacientes com suspeita de COVID-19, conforme o risco e o acometimento do trato respiratório inferior e superior).</p>

Intubação, oxigenoterapia e técnicas de ventilação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O paciente deve estar acamado, sendo monitorado quanto a sinais vitais e recebendo tratamento de suporte.</li> <li>• O paciente deve ser monitorado por hemograma, Proteína C Reativa (PCR), procalcitonina, função orgânica (enzima hepática, bilirrubina, enzima do miocárdio, creatinina, nitrogênio, ureia, volume da urina, etc), coagulograma e exames de imagem de torác.</li> <li>• Nos casos indicados, o paciente deve receber oxigenoterapia eficaz.</li> <li>• A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode ser considerada nos pacientes com hipoxemia refratária difícil de ser corrigida pela ventilação pulmonar.</li> </ul>
Intubação	<p>A intubação deve ser oportuna e pode ser considerada nos casos:</p> <p>i) pacientes graves, sem alívio dos sintomas (desconforto respiratório persistente e/ou hipoxemia) após oxigenoterapia padrão;</p> <p>ii) quando os sintomas (dificuldade respiratória, frequência respiratória &gt;30/min, índice de oxigenação <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 150</math> mmHg) persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) por 2 horas.</p>
Infecção cruzada	<p>Recomendam-se estratégias para diminuir o risco de infecção cruzada para os profissionais da saúde: cuidados com o fornecimento de oxigênio suplementar; evitar a nebulização de medicamentos; evitar, sempre que possível, a utilização de HFNC, CiPAP e BiPAP; adotar melhores cuidados para a intubação (ver texto da seção para maiores detalhes).</p>
Tratamento sintomático	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No caso específico da analgesia e controle da febre, recomenda-se, preferencialmente, dipirona ou paracetamol.</li> <li>• Recomenda-se a 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.</li> <li>• São indicados inibidores da bomba de próton (ex: omeprazol) naqueles pacientes com risco de sangramento gastrointestinal.</li> <li>• Sugere-se o uso de anticolinérgicos (ex. brometo de ipratrópio) naqueles que apresentam dispneia, tosse, sibilo, SARS e dificuldade respiratória devido ao aumento da secreção das vias respiratórias.</li> <li>• Naqueles pacientes com disfunção de coagulação, para reduzir o risco de tromboembolismo, pode-se utilizar um anticoagulante, como a heparina.</li> </ul>
<b>Tratamento farmacológico específico</b>	
<p><b>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, os quais são descritos abaixo.</b></p>	
Hidroxiclороquina e cloroquina (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências identificadas ainda são incipientes para definir uma recomendação. A literatura apresenta três estudos clínicos com resultados divergentes sobre o uso de hidroxiclороquina. Esses estudos apresentam um pequeno número de participantes e apresentam vieses importantes.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conforme NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS, de primeiro de abril de 2020, estes medicamentos poderão ser utilizados em <b>casos confirmados</b> e a critério médico como <b>terapia adjuvante</b> no tratamento de <b>formas graves</b>, em <b>pacientes hospitalizados</b>, 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.</li> </ul>
Antibioticoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>O uso indiscriminado de drogas antibacterianas deve ser evitado. As evidências encontradas até o momento não suportam a utilização de antibioticoterapia em pacientes com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana.</li> <li>De acordo com as manifestações clínicas dos pacientes, se a infecção bacteriana associada não puder ser descartada, pacientes com quadros leves podem receber medicamentos antibacterianos contra pneumonia adquirida, como amoxicilina, azitromicina ou fluoroquinolonas.</li> <li>As evidências encontradas até o momento relatam benefícios muito limitados para a associação de azitromicina com cloroquina ou hidroxicloroquina. Sugere-se cautela no uso dessa associação, pois pode haver um aumento do risco de complicações cardíacas, muito provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.</li> </ul>
Corticosteroides (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A utilização de corticosteroides no tratamento da COVID-19 ainda é controversa. Não foram encontrados ensaios clínicos que avaliem especificamente o uso de corticoides em pacientes com COVID-19.</li> <li>Enquanto alguns estudos sugerem benefícios em subpopulações específicas, outros sugerem piora com aumento de carga viral, aumento do tempo de internação e aumento do risco de infecção secundária.</li> <li>Corticosteroides poderão ser considerados no tratamento de pacientes graves, com SRAG, internados e dentro de um contexto de pesquisa clínica.</li> </ul>
Lopinavir/ritonavir (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>As evidências recentes sugerem não haver benefício com o uso desta associação em pacientes com pneumonia por COVID-19.</li> <li>A associação de Lopinavir/ritonavir poderá ser considerada para o tratamento de pacientes internados num contexto de pesquisa clínica.</li> </ul>
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>As evidências identificadas ainda são incipientes para definir uma recomendação quanto ao uso de remdesivir em pacientes com COVID-19.</li> <li>Este medicamento não possui registro para comercialização no Brasil.</li> </ul>
iECAs e BRAs (anti-hipertensivos) (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A utilização de iECA e BRAs no tratamento da COVID-19 ainda é controversa. Desta forma, com base na evidência disponível até o momento, sugere-se não considerar o uso de iECA (como o captopril ou maleato de enalapril) e BRA (como a losartana potássica) como opções terapêuticas para a COVID-19.</li> <li>Pacientes hipertensos ou com outras comorbidades que já utilizam iECAs (ex. captopril, enalapril) ou BRAs (ex. losartana), conforme orientação médica, não devem interromper o tratamento, a não ser por recomendação médica.</li> </ul>

Tocilizumabe (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências identificadas ainda são incipientes para definir uma recomendação quanto ao uso tocilizumabe em pacientes com COVID-19.</li> <li>• Seu uso poderá ser considerado em pacientes internados com COVID-19 em um contexto de pesquisa clínica.</li> </ul>
Ivermectina (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda não existem evidências clínicas suficientes que permitam tecer qualquer recomendação quanto ao uso de ivermectina em pacientes com COVID-19.</li> </ul>
Antagonistas do receptor de endotelina (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências identificadas ainda são incipientes para definir uma recomendação quanto ao uso de de antagonistas do receptor de endotelina (como a bosentana) em pacientes com COVID-19.</li> </ul>
Terapia com plasma de convalescentes (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências disponíveis até o momento não suportam uma recomendação favorável a terapia com plasma de convalescentes.</li> <li>• Seu uso poderá ser considerado em pacientes internados com COVID-19 dentro de um contexto de pesquisa clínica.</li> </ul>
Atazanavir (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda não existem evidências clínicas suficientes que permitam tecer qualquer recomendação quanto ao uso do atazanavir em pacientes com COVID-19.</li> </ul>
Inibidores de JAK 1 e 2 (Tratamento experimental)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda não existem evidências clínicas suficientes que permitam tecer qualquer recomendação quanto ao uso de inibidores de JAK (ex. baricitinibe) em pacientes com COVID-19.</li> </ul>
Heparinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As evidências disponíveis ainda são incipientes para definir uma recomendação favorável à terapia com heparinas para controle da COVID-19.</li> <li>• Seu uso poderá ser considerado em pacientes internados com COVID-19, dado o quadro sintomático e/ou dentro de um contexto de pesquisa clínica.</li> </ul>
Nitazoxanida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda não existem evidências clínicas suficientes que permitam tecer qualquer recomendação quanto ao uso de nitazoxanida em pacientes com COVID-19.</li> </ul>
<b>Casos especiais</b>	
Gestantes	<p>Os dados sobre a apresentação clínica da COVID-19 e os resultados perinatais após a infecção pela COVID-19 durante a gravidez e/ou puerpério, bem como os resultados perinatais devido a exposição à doença após a infecção pela COVID-19 ainda são limitados. Não há evidências que comprovem transmissão vertical do SARS-CoV-2.</p> <p>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.</p>

	As gestantes com suspeita ou confirmação de COVID-19 devem ser tratadas com terapias de suporte, levando em consideração as adaptações fisiológicas da gravidez ( <b>Quadro 5</b> : Orientações para o Manejo de COVID-19 em gestantes).
Pacientes com doença cardiovascular	<p>Recomenda-se que pacientes com doença cardiovascular e infecção por SARS-CoV-2 sejam monitorados com eletrocardiograma, ecocardiograma e estudos de hemodinâmica, a depender da indicação clínica, em associação à dosagem seriada de troponinas e D-dímero (marcadores de mau prognóstico) e ao acompanhamento das possíveis complicações.</p> <p>Principais complicações cardíacas identificadas nos pacientes com COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão cardíaca aguda</li> <li>• Arritmias*</li> <li>• Miocardite</li> </ul> <p>*Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser rotineiramente monitorados caso tenham indicação para uso experimental de hidroxicloroquina/cloroquina, medicamentos que podem levar a um prolongamento do intervalo QT.</p>
Pacientes oncológicos	<p>As decisões sobre o tratamento devem ser acordadas com o paciente, abordando as consequências do adiamento (ou não) do tratamento.</p> <p>Em 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.</p> <p>A intervenção cirúrgica também precisa de priorização naqueles casos, nos quais existe benefício terapêutico imediato.</p>
Realização de cirurgias, eletivas e de emergência, durante a pandemia de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomenda-se priorizar apenas casos agudos.</li> <li>• Qualquer procedimento eletivo que não traga dano imediato para o paciente deve ser postergado.</li> <li>• Sugere-se cuidado especial com procedimentos endoscópicos, laparoscópicos haja vista o risco de contaminação da equipe.</li> </ul>
Outras populações (imunossuprimidos, pessoas vivendo com HIV/Aids e pessoas com tuberculose)	<p>O SARS-CoV-2 se tornou uma ameaça para pessoas imunossuprimidas, por apresentarem diminuição de atividade do sistema imunológico e, conseqüentemente, uma menor capacidade orgânica de reagir a vírus e bactérias. Estes pacientes precisam de cuidados especiais.</p> <p>A mesma recomendação se aplica a pessoas vivendo com HIV/Aids ou tuberculose, ainda que não existam evidências que sugerem que pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV) apresentem maior risco de adquirir ou desenvolver formas mais graves de COVID-19 ou que apresentem diferentes cursos clínicos.</p>

## 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 Corona virus 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, *CoronavirusDisease2019*), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, para 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 06 de maio de 2020, a OMS apontou que existem 3.588.773 casos confirmados de COVID-19 e 247.503 mortes pela doença no mundo (13).

No Brasil, em 22 de janeiro de 2020, foi ativado o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública para o novo Coronavírus (COE – nCoV), estratégia prevista no Plano Nacional de Resposta às Emergências em Saúde Pública do Ministério da Saúde. O primeiro caso de COVID-19 no país foi registrado em 26 de fevereiro em São Paulo. Em 20 de março de 2020 a Portaria GM/MS n.º 454, declarou estado de transmissão comunitária do novo coronavírus em todo o território nacional, recomendando que todos os estabelecimentos de saúde estabeleçam diagnóstico sindrômico para o atendimento de casos suspeitos de COVID-19 independentemente do fator etiológico da doença.

Segundo o relatório situacional do Ministério da Saúde, de 06 de maio de 2020, no Brasil existem 125.218 casos confirmados de COVID-19 e 8.536 óbitos pela doença, tendo o estado de São Paulo como epicentro. Esses dados colocam o Brasil

como o segundo país da região das Américas com maior número de casos e de óbitos pela doença, atrás dos Estados Unidos e do Canadá (14).

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) (15); o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) (15); a Nota Informativa nº 6/2020 - DAF/SCTIE/MS (16), 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.

## 1 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 (17). 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 (17).

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 e devem ser realizadas via formulário doe\_SUS VE por meio do endereço eletrônico: <https://notifica.saude.gov.br/>.

#### Lançamentos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)

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.

## 2 ELEGIBILIDADE

### 2.1 Critérios de Inclusão

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

### 2.2 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;
3. Caso suspeito de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave com resultado laboratorial negativo para coronavírus (SARS-COV-2 não detectável pelo método de RT-PCR), considerando a oportunidade da coleta OU confirmação laboratorial para outro agente etiológico (18).

### 3 PREVENÇÃO E PRECAUÇÕES

#### 3.1 Medidas gerais:

A única estratégia reconhecida até o momento para prevenir a infecção é evitar a exposição ao vírus e as pessoas devem ser aconselhadas a (19) (20):

- 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 (21).
- 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 (19).
- Praticar etiqueta respiratória (ou seja, cobrir a boca e o nariz com o antebraço ou lenços descartáveis ao tossir ou espirrar, desprezando os lenços imediatamente após o uso em uma lixeira fechada e higienizar as mãos em seguida) (21).
- Procurar atendimento médico precocemente se tiver febre, tosse e dificuldade em respirar.
- 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 (19).

#### 4.2. Máscaras

O benefício do uso da máscara pela população assintomática ainda não está bem definido e apresenta divergências na literatura (22). No entanto, as máscaras podem ser usadas em alguns países de acordo com orientações da administração da saúde pública nacional (22).

A OMS recomenda que pessoas saudáveis apenas utilizem máscaras se estiverem cuidando de pessoas com suspeita de COVID-19. Recomenda, ainda, o uso por pessoas que estiverem tossindo ou espirrando. 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 para pacientes sintomáticos (23) (19).

Os indivíduos com febre e/ou sintomas respiratórios são aconselhados a usar a máscara. É importante lavar as mãos com água e sabão ou utilizar 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 (24–26).

A busca de evidências sobre o uso de máscaras (**APENDICE 1**) identificou apenas evidência indireta sobre eficácia e segurança no uso de máscaras faciais como prevenção para a COVID-19 (27–31). Três (28,29,32) revisões sistemáticas publicadas recentemente investigaram se o uso de máscara facial poderia impedir a transmissão de doenças respiratórias, como coronavírus, rinovírus, tuberculose ou gripe. Os autores descobriram que, em geral, o uso de máscaras, tanto para população geral quanto por membros infectados, parecia produzir reduções pequenas, mas estatisticamente não significativas, nas taxas de infecção. Os autores concluíram que as evidências não são suficientemente fortes para apoiar o uso generalizado de máscaras faciais como uma medida protetora contra a COVID-19 e recomendaram a realização de estudos mais robustos.

Apesar da recomendação do CDC para a utilização de máscaras de tecido, até o momento, não existem estudos robustos mostrando a eficácia e segurança de máscaras de tecido para o público em geral. Um estudo (33) de três braços avaliou o uso de máscara cirúrgica versus máscara de tecido versus “prática padrão de higiene” na prevenção de doenças semelhantes à gripe em uma equipe de saúde. O resultado mostrou que as máscaras eram menos eficazes do que os cuidados regulares de higiene, como lavar as mãos.

Considerando a necessidade de encontrar formas eficazes para prevenir a COVID-19, diversos estudos (3,34–38) de opinião foram publicados. A grande maioria não recomenda a utilização de máscaras para indivíduos saudáveis. De acordo com esses estudos, as máscaras protegem apenas o nariz e a boca, deixando a área dos olhos sem proteção, funcionando como porta de entrada para o coronavírus. O ideal, segundo os autores, seria a associação das máscaras com óculos para uma proteção eficaz. Contudo, esta hipótese ainda não foi avaliada por estudos robustos.

Outra questão relevante é que as pessoas podem usar a máscara de forma inadequada ou tocar em uma parte contaminada da máscara ao removê-la e, dessa forma, transferir o vírus para as mãos, olhos e nariz. O uso de máscaras médicas também pode dar uma falsa sensação de segurança que pode levar à negligência de outras medidas essenciais, como as práticas de higiene das mãos (23,39–41).

No entanto, a OMS também reconhece que o uso de máscaras pelo público em geral tem lugar em pandemias, pois mesmo um efeito protetor parcial pode ter uma grande influência na transmissão (38). Alguns autores sugerem que indivíduos vulneráveis evitem áreas lotadas e usem máscaras cirúrgicas racionalmente quando expostas a áreas de alto risco para evitar uma possível transmissão assintomática ou pré-sintomática. Deve-se considerar também as variações nos paradigmas sociais e culturais do uso de máscaras. O contraste entre o uso de máscaras faciais como prática higiênica comum (em muitos países asiáticos) ou como equipamento de proteção utilizado apenas por pessoas que não estão bem (em países europeus e norte-americanos) acirrou, em alguns contextos, a estigmatização e a discriminação

social e/ou racial, para os quais é necessária uma educação pública adicional (38,42,43) (**APÊNDICE 1**).

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. Essa é uma estratégia que tem o intuito de proteger o outro, ou seja, minimizar a disseminação de gotículas ainda na fase assintomática, uma vez que essa via de transmissão ainda não está totalmente elucidada (44). 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 (45).

### 4.3. 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 (Versão 8), 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 pela SAPS em seu protocolo (15). Em referência à Portaria nº 454 de 20 de março de 2020, que define as condições de isolamento domiciliar, é importante esclarecer que o documento recomenda a medida para pessoas com qualquer sintoma respiratório, com ou sem febre, buscando a adoção das medidas de isolamento de maneira mais precoce possível (15).

Contudo, paraodiagnóstico 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 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 à 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 (15).

Nos casos hospitalizados, em ocorrência de alta hospitalar antes do período recomendado de isolamento (14 dias do início dos sintomas), deverá ser mantido isolamento domiciliar até que se complete o período (18).

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 reiniciado (15).

Atualmente, a evidência indica que casos não documentados também são responsáveis pela transmissão de SARS-CoV-2(44). 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 (46–48) (**APÊNDICE 2**). Estudo recente indica que a quarentena é importante na redução da incidência e mortalidade durante a pandemia da COVID-19. A implementação inicial da quarentena e a combinação dessa com outras medidas de saúde pública e de controle (fechamento de escolas, restrições de viagens e distanciamento físico) são importantes para controlar a pandemia e evitar a sua disseminação (49).

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 8) prevê as seguintes situações:

- a) Profissionais contactantes domiciliares assintomáticos de pacientes suspeitos ou confirmados de Síndrome Gripal.
  - O contactante domiciliar, seguir as seguintes recomendações:
    - caso do domicílio realizou teste (RT-PCR ou imunológico) e o teste foi positivo: o profissional de saúde mantém 14 dias de afastamento, a contar do início dos sintomas do caso (15).
    - 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 (15).
  - 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 (15).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.

\*O teste RT-PCR é indicado em pessoas com manifestação de sintomas de SG por até 7 dias. A partir do oitavo dia, são indicados os testes sorológicos (imunológicos).

Para maiores detalhes, ver a **Tabela 13**, do Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária (Versão 7) (15).

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

- São 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;
- Doença hepática em estágio avançado;
- Obesidade (IMC $\geq$ 40) (15).

#### Afastamento laboral

Em caso de impossibilidade de afastamento, esses profissionais do grupo de risco 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 (15).

#### **4.4. Vacina**

Atualmente não há vacina disponível. As vacinas estão em desenvolvimento, mas podem ser necessários entre 12 a 18 meses para que estejam disponíveis.

Embora não haja, até o momento, vacina específica para SARS-CoV-2, recomenda-se que a população mantenha o calendário vacinal em dia, em especial a vacina da influenza para os respectivos grupos de risco contra influenza, 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 pelo agente causador da doença.

Recentemente, foi levantada a hipótese de que países com cobertura vacinal de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) atual teriam mais resistência para a pandemia do COVID-19 (50). A vacina BCG foi desenvolvida e implementada em diversos países para a prevenção da tuberculose; porém, estudos prévios mostram que essa vacina

gera os chamados efeitos não específicos, os quais oferecem algum nível de suporte ao sistema imunológico em diferentes infecções virais, como por exemplo a influenza (H1N1) e o vírus da herpes (51).

Devido a essa evidência ser indireta, até o presente momento, não se pode recomendar a vacina BCG para prevenção e nem para o tratamento específico de COVID-19. Isso porque não há estudo clínico que tenha avaliado a eficácia e a segurança da vacinação nesse cenário especificamente (**APÊNDICE 3**).

#### **4.5. Desinfecção de superfícies**

Existem evidências de que o vírus permanece ativo em alguns tipos de superfícies por longos períodos de tempo (52,53), favorecendo a contaminação de pacientes e profissionais envolvidos no cuidado (53). 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 (54).

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. Assim, na 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 (54).

A limpeza das superfícies do isolamento deve ser feita 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 (55).

Deve-se atentar para a compatibilidade dos agentes de limpeza com o material dos equipamentos, para evitar danos ou mal funcionamento (56).

Em áreas em que o contato das superfícies com as mãos é maior, recomenda-se que seja feita limpeza seguida de desinfecção frequentemente (57). 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 (57).

#### 4.6. Outros cuidados

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 (55,56,58).

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 (58). O paciente também deverá utilizar máscara cirúrgica durante o período que permanecer fora de seu quarto (58,59).

Durante o recolhimento dos resíduos, recomenda-se que o profissional responsável utilize os EPIs adequados, como aventais não permeáveis, luvas, óculos de proteção e máscaras (56).

## 5 TRANSMISSIBILIDADE

De acordo com a rede global de especialistas da OMS respaldada por estudos de epidemiologia e virologia publicados recentemente, o SARS-COV-2 é transmitido principalmente por gotículas respiratórias de pessoas sintomáticas para outras pessoas que estão em contato próximo, pelo contato direto com a pessoa infectada ou por contato com objetos e superfícies contaminados (9,60–65).

Dados de estudos clínicos que coletaram repetidas amostras biológicas de pacientes confirmados fornecem evidências de que o vírus da COVID-19 se concentra mais no trato respiratório superior (nariz e garganta) e durante o início da doença, ou seja, nos primeiros três dias a partir do início dos sintomas. Dados preliminares sugerem que as pessoas podem ser mais contagiosas durante o início dos sintomas, em comparação à fase tardia da doença (66–69).

Alguns estudos relatam a transmissão pré-sintomática, pesquisada pelo rastreamento e investigação entre casos confirmados, e sugerem que algumas pessoas podem testar positivo para COVID-19 de 1 a 3 dias antes do aparecimento dos sintomas. Desta forma, é possível que pessoas infectadas com a COVID-19 possam transmitir o vírus antes que sintomas significativos se desenvolvam. É importante ressaltar que a transmissão pré-sintomática ainda ocorre pela disseminação do vírus por gotículas infecciosas ou por contato com superfícies contaminadas (70–75).

Em geral o período de incubação da COVID-19, que é o tempo entre a exposição ao vírus ou infecção e o início dos sintomas, é, em média, de 5 a 6 dias, mas pode chegar até 14 dias (76).

Existem alguns relatos de casos confirmados em laboratório que são verdadeiramente assintomáticos e, até o momento, não houve transmissão assintomática documentada, o que não exclui a possibilidade de que possa ocorrer. Casos assintomáticos foram relatados como parte dos esforços de rastreamento de contatos em alguns países (76).

## 6- DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O reconhecimento precoce e o diagnóstico rápido são essenciais para interromper a cadeia de transmissão e fornecer os cuidados de suporte em tempo hábil. O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como Síndrome Gripal (SG), durante a qual o paciente pode apresentar febre e/ou sintomas respiratórios. O diagnóstico sindrômico depende da investigação clínico-epidemiológica e do exame físico (15). 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 crítica.

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 (SRAG) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS).

Conforme as recomendações do Ministério da Saúde, as definições de caso (suspeito, confirmado e curado) são apresentadas abaixo (75):

### **CASOS SUSPEITOS**

**DEFINIÇÃO 1 - SÍNDROME GRIPAL:** 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:** Síndrome Gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O<sub>2</sub> 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 Vírus Sincicial Respiratório [VSR]):
  - COVID-2019: com resultado detectável para SARS-CoV-2.
  - Influenza: com resultado detectável para influenza.
  - VSR: com resultado detectável para VSR.
- Imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos):
  - COVID-19: 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 com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, 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.

### **6.1 História**

Recomenda-se uma investigação detalhada do histórico do paciente para determinar o nível de risco para 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 de COVID-19 em pacientes com febre e/ou sinais/sintomas de doença respiratória baixa (por exemplo, tosse e dispneia).

### **6.2 Apresentação clínica e exame físico**

Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 15% 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 apresentação clínica se assemelha a sintomas leves de pneumonia viral e a gravidade da doença varia de leve à grave.

### Quadro 2. Sintomas dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Sintomas mais comuns	Sintomas menos comuns
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre (<math>\geq 37,8^{\circ}\text{C}</math>);</li> <li>• tosse;</li> <li>• dispneia;</li> <li>• mialgia; e</li> <li>• fadiga.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia;</li> <li>• produção de escarro;</li> <li>• dor de garganta;</li> <li>• confusão;</li> <li>• tonturas;</li> <li>• dor de cabeça;</li> <li>• dor no peito;</li> <li>• hemoptise;</li> <li>• diarreia;</li> <li>• náusea/vômito;</li> <li>• dor abdominal;</li> <li>• congestão conjuntival; e</li> <li>• anosmia súbita ou hiposmia.</li> </ul>

Em torno de 90% dos pacientes apresentam mais de um sintoma, sendo que 15% dos pacientes apresentam febre, tosse e dispneia (77). Alguns pacientes podem apresentar náusea ou diarreia 1 a 2 dias antes do início da febre e das dificuldades respiratórias.

Atualmente, a definição de casos e sua respectiva gravidade está relacionada à presença da SG. Sinais e sintomas poderão definir quando serão considerados os casos leves e graves (15).

### Quadro 3. Estratificação de casos de síndrome gripal, Ministério da saúde, 2020.

Casos Leves	Casos Graves
(Atenção Primária à Saúde/Estratégia Saúde da Família)	(Centro de Referência/ Atenção Especializada)
Síndrome gripal com sintomas leves (sem sinais e sintomas de gravidade). Ver Quadro 4. <b>E</b> Ausência de condições clínicas de risco que indicam necessidade de avaliação em centro de referência/atenção especializada. Ver Quadro 5.	Síndrome gripal que apresente sinais e sintomas de gravidade. Ver Quadro 4. <b>OU</b> Condições clínicas de risco que indicam necessidade de avaliação em centro de referência/atenção especializada. Ver Quadro 5.

**Quadro 4. Sinais e sintomas de gravidade para Síndrome Gripal, Ministério da Saúde, 2020.**

<b>SINAIS E SINTOMAS DE GRAVIDADE</b>	
<b>Adultos</b>	<b>Crianças</b>
<p><b>Déficit no sistema respiratório:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• falta de ar ou dificuldade para respirar; ou</li> <li>• ronco, retração sub/intercostal severa; ou</li> <li>• cianose central; ou</li> <li>• saturação de oximetria de pulso &lt;95% em ar ambiente; ou</li> <li>• taquipneia (&gt;30 mpm).</li> </ul> <p><b>Déficit no sistema cardiovascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sinais e sintomas de hipotensão (hipotensão arterial com sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou diastólica abaixo de 60mmHg); ou</li> <li>• diminuição do pulso periférico.</li> </ul> <p><b>Sinais e sintomas de alerta adicionais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• piora nas condições clínicas de doenças de base;</li> <li>• alteração do estado mental, como confusão e letargia;</li> <li>• persistência ou aumento da febre por mais de 3 dias ou retorno após 48 horas de período afebril.</li> </ul>	<p><b>Déficit no sistema respiratório:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• falta de ar ou dificuldade para respirar;</li> <li>• ronco, retração sub/intercostal severa;</li> <li>• cianose central;</li> <li>• batimento da asa de nariz;</li> <li>• movimento paradoxal do abdome;</li> <li>• bradipneia e ritmo respiratório irregular;</li> <li>• saturação de oximetria de pulso &lt;95% em ar ambiente;</li> <li>• taquipneia;</li> </ul> <p><b>Déficit no sistema cardiovascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sinais e sintomas de hipotensão; ou</li> <li>• diminuição do pulso periférico.</li> </ul> <p><b>Sinais e sintomas de alerta adicionais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inapetência para amamentação ou ingestão de líquidos;</li> <li>• piora nas condições clínicas de doenças de base;</li> <li>• alteração do estado mental;</li> <li>• confusão e letargia; e</li> <li>• convulsão.</li> </ul>

**Quadro 5. Condições clínicas de risco que indicam avaliação da Síndrome Gripal em centro de referência/ atenção especializada, Ministério da Saúde, 2020.**

<b>Condições clínicas de risco que indicam a necessidade de avaliação em centro de referência/atenção especializada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• doenças cardíacas descompensadas;</li> <li>• doença cardíaca congênita;</li> <li>• insuficiência cardíaca mal controlada;</li> <li>• doença cardíaca isquêmica descompensada;</li> <li>• doenças respiratórias descompensadas;</li> <li>• DPOC e asma mal controlados;</li> <li>• doenças pulmonares intersticiais com complicações;</li> <li>• fibrose cística com infecções recorrentes;</li> </ul>

- displasia broncopulmonar com complicações;
- crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade;
- doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- pacientes em diálise;
- transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea;
- imunossupressão por doenças e/ou medicamentos (em vigência de quimioterapia/radioterapia, entre outros medicamentos);
- portadores de doenças cromossômicas e com estados de fragilidade imunológica (ex.: Síndrome de Down);
- diabetes (conforme juízo clínico);
- gestante de alto risco;
- doença hepática em estágio avançado; e
- obesidade (IMC $\geq$ 40).

Os pacientes podem apresentar febre (com ou sem calafrio), tosse e/ou dificuldade para respirar. A auscultação pulmonar pode revelar estertores inspiratórios ou expiratórios, respiração brônquica ou dificuldade respiratória na presença de pneumonia. Pacientes com dificuldade respiratória podem apresentar taquipneia ou cianose acompanhada de hipóxia (19,83–85).

Dessa forma, recomenda-se realizar investigações iniciais e o exame físico para verificar as condições fisiológicas do paciente, de forma a dar o suporte adequado (19,83–85):

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

O paciente com a forma grave da doença requer internação em unidades hospitalares (e UTIs se necessário) com terapia e monitoramento precoces de suporte.

## 6.7 Testes diagnósticos

Atualmente, a investigação da COVID-19 inclui as técnicas de: testes moleculares de amplificação de ácido nucleico de SARS-CoV-2 por PCR em tempo real precedido por reação de transcrição reversa (RT-PCR), testes imunológicos (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos). O sequenciamento parcial ou total do genoma viral, pode ser utilizado em carácter investigativo em estudos epidemiológicos, quando necessário(18).

O teste recomendado para o diagnóstico laboratorial de COVID-19 é o teste RT-PCR que amplifica o RNA do vírus, possibilitando sua identificação (77).

Entretanto, deve-se observar que a sensibilidade do PCR é reduzida, quando são utilizadas amostras com baixa carga viral, e que esse teste possui algumas desvantagens, tais como o tempo necessário entre a coleta e a disponibilização do resultado e a necessidade de estrutura física especializada e de equipe técnica qualificada (78).

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 (79,80). A amostra clínica preferencial para investigação laboratorial é a secreção da nasofaringe (SNF). Considerando a sazonalidade dos vírus respiratórios, essa coleta deve ser realizada até o 7º dia após o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas (18). Deve-se ressaltar que as técnicas empregadas na realização dos testes de RT-PCR também podem influenciar na acurácia diagnóstica do teste (81).

Os testes imunológicos para identificação de anticorpos IgM e IgG contra o 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 (há menos de sete dias), mas apenas para finalidade de vigilância por meio de estudos de inquéritos populacionais e também como auxílio diagnóstico (18). 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 (82,83). Não há evidência sobre o papel dos testes imunológicos (rápidos ou laboratoriais) no rastreio de pessoas assintomáticas ou na identificação de pessoas com anticorpos anti-SARS-CoV-2 com o intuito de presumir imunidade adquirida (84,85).

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 (86).

Ressalta-se que o transporte e armazenamento das amostras influencia diretamente o resultado do teste (87). O efeito da temperatura dentro da embalagem e o tempo entre a coleta e o processamento da amostra podem resultar na deterioração do material e acarretar possíveis erros nas análises amostrais. Além disso, perdas na sensibilidade de testes para a detecção de micro-organismos em geral podem ocorrer em transportes inadequados e o risco disso ocorrer é menor quando os transportes são realizados de maneira apropriada.

### 6.7.1 Aplicação de Testes Sorológicos

Uma das estratégias de enfrentamento da COVID-19 é a realização progressiva de teste sorológicos de detecção do SARS-CoV-2. A distribuição de testes pelo Ministério da Saúde e a aquisição por estados e municípios estão sendo incentivadas para ampliar a testagem em todas as localidades. Com a maior oferta de testes aos estados e municípios, o Ministério da Saúde recomenda que sejam progressivamente incluídos na rotina de testagem de **pessoas sintomáticas** os seguintes grupos da população (15):

- profissionais de saúde e segurança pública em atividade, tanto na assistência quanto na gestão;
- pessoas que residam no mesmo domicílio de um profissional de saúde e segurança pública em atividade;
- pessoas com idade igual ou superior a 60 anos;
- portadores de condições de risco para complicações da COVID-19 (**Tabela 5**); e
- população economicamente ativa (indivíduos com idade entre 15 e 59 anos).

O resultado dos testes isoladamente não confirma nem exclui completamente o diagnóstico de COVID-19. Contudo, em conjunto com as informações clínico-epidemiológicas, é possível que o resultado do teste seja utilizado para qualificar a decisão dos profissionais (15). O MS disponibiliza uma videoaula e um manual para capacitação na execução do teste em: <https://aps.saude.gov.br/ape/corona>.

### 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. Um estudo recente, desenvolvido na China, indicou que amostras de escarro geralmente apresentaram cargas virais mais altas do que aquelas obtidas por *swab* de garganta (88). Essa informação ainda precisa ser confirmada em outros estudos mais

robustos, mas indica possíveis alterações em futuras recomendações sobre as coletas de amostra (88). As amostras devem ser coletadas antes do início dos antimicrobianos empíricos, se possível (19,89–91).

## 6.9 Exames de imagem

Todos os exames de imagem devem ser realizados de acordo com os procedimentos locais de prevenção e controle de infecções para impedir a transmissão (19,89–91).

### 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 (19,92).

### 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 (19,89–91).
- A tomografia computadorizada geralmente mostra múltiplas áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de opacidade ou consolidação em vidro fosco na maioria dos pacientes (89–91).
- 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 (19,89–91).
- 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 (89–91).

## 7 TRATAMENTO

### 7.1 Triagem e identificação de fatores de risco

Conforme os parâmetros estabelecidos na seção “diagnóstico”, os casos suspeitos e confirmados precisam ser avaliados e tratados de acordo com o quadro clínico. Sendo assim, recomenda-se uma estratificação de risco que norteie a conduta clínica, de forma que seja possível direcionar o paciente de acordo com a sua situação clínica e otimizar a logística dos serviços de saúde (**APÊNDICE 3**). A decisão a respeito do nível de complexidade do serviço de saúde para o qual o paciente será direcionado irá depender da gravidade do caso e da organização da rede de atenção à saúde local.

Os pacientes com SG leve serão atendidos no âmbito da atenção primária à saúde, seja por atendimento em unidade básica de saúde, seja por atendimento telefônico do Ministério da Saúde pelos canais de acesso do TeleSUS (número 136). Esses deverão permanecer em isolamento domiciliar e realizar o tratamento sintomático, conforme o **Quadro 8** (15).

#### Quadro 8. Manejo terapêutico da Síndrome Gripal na APS, Ministério da Saúde, 2020.

Medidas Farmacológicas	Medidas Clínicas
<p>Caso não haja nenhuma contraindicação, deve-se fazer a prescrição de fármacos para o controle de sintomas, com possibilidade de intercalar os fármacos antitérmicos em casos de difícil controle da febre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antitérmico via oral:           <p><b>1ª opção:</b> paracetamol (200 mg/ml ou 500mg/cp), a cada 4/4 horas ou 6/6 horas, a depender da frequência de febre ou dor.</p> <p>Crianças: 10-15 mg/kg/dose (máximo de 5 doses ao dia).</p> <p>Adultos: 500-1000 mg/dose (máximo de 3g/dia).</p> <p><b>2ª opção:</b> dipirona (solução gotas 500mg/ml ou 500mg/cp) em caso de dor ou febre, de 6/6 horas.</p> <p>Crianças:           <p>&gt; 3 meses: (lactentes 10 mg/kg/dose; pré-escolares: 15 mg/kg/dose).</p> <p>Adultos: 500-1000 mg VO (dose máxima de 4 gramas).</p> <p>Osetamivir: até definição etiológica do quadro, indica-se o uso de osetamivir para todos os casos de síndrome gripal que tenham fatores de risco para complicações, devendo-se suspender o uso em caso de teste positivo para SARS-CoV-2. Essa recomendação</p> </p></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isolamento domiciliar por 14 dias, a contar da data de início dos sintomas.</li> <li>Revisão a cada 24h em pessoas com mais de 60 anos e nos portadores de condições clínicas de risco; e a cada 48h nos demais, preferencialmente por telefone. Caso seja necessário, recomenda-se realizar atendimento presencial, idealmente no domicílio. Deve-se manter o repouso, a alimentação balanceada e a boa oferta de líquidos.</li> <li>Isolamento de contatos domiciliares por 14 dias (ver item 3.6.2 - Isolamento domiciliar).</li> </ul>

independe da situação vacinal do paciente, mesmo que este seja acompanhado pela APS. O medicamento deve ser iniciado em até 48h após o início dos sintomas. Reforça-se que é necessário que o paciente procure ajuda médica em casos de agravamento, mesmo em uso do oseltamivir.

- Adultos: 75mg, de 12 em 12 horas, por 5 dias.
- Criança maior de 1 ano:
  - ≤15 kg: 30 mg, 12/12h, 5 dias
  - >15 kg a 23 kg: 45 mg, 12/12h, 5 dias
  - >23 kg a 40 kg: 60 mg, 12/12h, 5 dias
  - >40 kg: 75 mg, 12/12h, 5 dias
- Criança menor de 1 ano de idade:
  - 0 a 8 meses: 3 mg/Kg, 12/12h, 5 dias
  - 9 a 11 meses: 3,5 mg/kg, 12/12h, 5 dias

Os pacientes graves deverão ser direcionados para serviços de saúde adequados e a admissão e alta na UTI devem ser discutidas diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Esses pacientes devem ser investigados para a infecção pelos vírus SARS-CoV-2 e influenza – caso ainda não tenham sido testados –, como também para infecções bacterianas.

Exames laboratoriais e exames de imagem podem ser rotineiramente solicitados para o estadiamento do quadro de pacientes graves e avaliação da sua evolução(19,83–85), tais como:

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

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.

Uma atenção especial deve ser dada ao reconhecimento precoce de quadros de hipoxemia, sepse e trombose, como também às medidas para prevenção desses, bem como de outras complicações comuns a pacientes internados.

Além dos fatores de risco já associados a uma maior gravidade da COVID-19, há estudos que estabelecem outros fatores agravantes na evolução da doença. Além de fatores como a idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, outros índices como a lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, D-dímero, ferritina sérica, IL-6, creatinina, procalcitonina e tempo de protrombina também foram preditores para morte em uma investigação. Em uma análise por regressão múltipla, a idade avançada, o aumento de D-dímero e o aumento no *score Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foram preditores independentes de morte (99). Adicionalmente, um outro estudo indicou que aqueles pacientes que progrediram de SRAG para morte eram mais idosos e minoritariamente apresentavam febre alta ( $\geq 39$ ) e elevação de bilirrubina, ureia, proteína C reativa e D-dímero (100). Esses estudos, ainda que baseados em série de casos, indicaram alterações nesses parâmetros nos pacientes com COVID-19, o que pode estar associado à evolução dos sintomas de agravamento da SRAG. Logo, sempre que possível e dependendo da disponibilidade, sugere-se a investigação desses marcadores.

A estratificação de fatores de risco para complicações clínicas (101–103) e as condutas e direcionamento de leito/alta podem variar conforme as instituições e os protocolos de atendimento locais. A **Figura 1** sumariza algumas condutas que podem ser adotadas no atendimento aos pacientes com suspeita de COVID-19, em função do risco e acometimento por sintomas respiratórios (trato inferior e superior).

**Figura 1: Conduas que podem ser adotadas no atendimento aos pacientes, com suspeita de COVID-19 conforme o risco e acometimento de sintomas respiratórios (trato inferior e superior) (Adaptado de Hospital Alemão Oswaldo Cruz).**

Fator de risco para complicações clínicas	Sintomas respiratórios	
	Trato respiratório superior	Trato respiratório inferior
Alto risco	<b>Alto risco/trato respiratório superior</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar oximetria de pulso;</li> <li>• TC do tórax;</li> <li>• Solicitar teste rápido para influenza;</li> <li>• RT-PCR para SARS-Cov2;</li> <li>• Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais e sintomas de alarme para retorno;</li> <li>• Se internação hospitalar, seguir monitoramento clínico*.</li> </ul>	<b>Alto risco/trato respiratório inferior</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar oximetria de pulso;</li> <li>• TC do tórax;</li> <li>• Solicitar teste rápido para influenza;</li> <li>• RT-PCR para SARS-Cov2;</li> <li>• Solicitar exames*;</li> <li>• Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;</li> <li>• Antibiótico se sinais de sepse de origem bacteriana;</li> <li>• Internação hospitalar recomendada.</li> </ul>
Baixo risco	<b>Baixo risco / Trato respiratório superior</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar oximetria de pulso;</li> <li>• Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais e sintomas de alarme para retorno;</li> <li>• Se internação hospitalar, seguir monitoramento clínico*.</li> </ul>	<b>Baixo risco / Trato respiratório inferior</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar oximetria de pulso</li> <li>• TC do tórax;</li> <li>• Solicitar teste rápido para influenza;</li> <li>• RT-PCR para SARS-Cov2;</li> <li>• Solicitar exames*;</li> <li>• Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado;</li> <li>• Antibiótico se sinais de sepse de origem bacteriana;</li> <li>• Internação hospitalar recomendada.</li> </ul>

\*Hemograma completo, RT-PCR para SARS-CoV-2, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina sérica, D-dímero, DHL e coagulograma (TAP e TTPa).

Em relação à internação hospitalar ou em UTI, o **Quadro 3** apresenta os critérios, utilizando-se inclusive do *score* qSOFA, em que se avalia e pontua os seguintes sinais:

### Quadro 9 - 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"> <li>• qSOFA <math>\geq</math> 2;</li> <li>• qSOFA = 1 e sO<sub>2</sub> <math>\leq</math> 95%;</li> <li>• Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva;</li> <li>• Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 95%;</li> <li>• Hipotensão arterial (PAM &lt; 65 mmHg ou PAS &lt; 90 mmHg);</li> <li>• Frequência respiratória acima de 30 ipm persistente;</li> <li>• Rebaixamento do nível de consciência.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• qSOFA = 1;</li> <li>• Saturação &lt; 95% em ar ambiente;</li> <li>• Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem</li> </ul>

Necessário a presença de apenas um dos critérios relatados para a internação em UTI.

#### Critérios avaliados para calcular qSOFA:

Frequência respiratória > 22 irpm = 1 ponto

Pressão arterial sistólica < 100 mmHg = 1 ponto

Alteração do nível de consciência = 1 ponto

## 7.7 Internação, oxigenoterapia e técnicas de ventilação<sup>1</sup>

Para aqueles pacientes admitidos em unidade de internação ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI), são apresentadas as seguintes sugestões (41):

- 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 exames laboratoriais, tais como hemograma, PCR, procalcitonina, função orgânica (enzima hepática, bilirrubina, enzima do miocárdio, creatinina, nitrogênio, ureia, volume da urina etc.), provas de 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) 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.

<sup>1</sup> Conforme Nota Técnica N.4 de 31 de março de 2020, está contraindicada a ventilação não invasiva, devido ao alto risco de formação de aerossóis e contaminação. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020.

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: SpO<sub>2</sub> ≥ 90% em pacientes não grávidas, SpO<sub>2</sub> ≥ 92-95% em pacientes grávidas; crianças: SpO<sub>2</sub> > 94% na presença de dispneia obstrutiva, apneia, dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma ou convulsões e > 90% em outras crianças) (41). Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal (93,94) (**APÊNDICE 4**).

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), em casos de hipoxemia refratária, apenas em centros especializados que contem com uma equipe capacitada para a utilização do equipamento(15,16).

A Organização de Suporte Extracorpóreo 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 no estado clínico 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 para populações semelhantes de pacientes sugerem que pacientes cuidadosamente selecionados com SRAG grave que não se beneficiam do tratamento convencional podem ser bem-sucedidos com a ECMO veno-venosa (**APÊNDICE 5**).

### 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. Diante disso, recomenda-se que a intubação endotraqueal deve ser realizada (41,95–97):

- 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/min, índice de oxigenação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg) persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) 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) por 2 horas. A decisão de intubação deve ser oportuna, considerando a avaliação pelo médico assistente (41,95–97) (**APÊNDICE 6**).

O suporte respiratório deve ser oferecido a pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e SRAG. A HFNO pode ser selecionada quando a cânula nasal ou a oxigenoterapia com máscara forem ineficazes (41).

### 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 (97,98). Nesse sentido, são feitas algumas recomendações acerca do uso de instrumentos de auxílio respiratório:

- **Oxigênio suplementar:** cabe fornecer a pacientes com doença respiratória leve. É sugerido ainda considerar como possível fonte geradora de aerossóis a oferta de oxigênio suplementar. De todo modo, o isolamento respiratório apropriado pode minimizar essa preocupação (99,100).
- **Cânulas nasais de alto fluxo (HFNC):** devem ser limitadas a pacientes em isolamento respiratório apropriado, pois podem causar um aumento no risco de propagação viral através da geração de aerossóis (99).
- **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 (99).
- **Intubação (99):**
  - 1) Todos os profissionais da sala devem estar usando EPI adequado (máscaras N95/PFF2, luvas, proteção ocular e avental impermeável ou capote) (3,56,20).
  - 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, quando disponível, 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 (101–103). 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) (104), 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 (105). 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 (104,106) (**APÊNDICE 7**).

Ademais, é importante garantir a adequada suplementação energética com estímulo à ingestão de dieta balanceada ou adaptada às necessidades do paciente. A nutrição enteral pode ser introduzida quando o paciente não puder ingerir alimentos na rotina oral (41).

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  $\geq 48$ h, disfunção da coagulação, terapia de substituição renal, doença hepática e maior pontuação de falência de órgãos [*SOFA score*]) (41).

Para pacientes com dispneia, tosse, sibilos, SRAG 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 (41).

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 e 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 (102,103,107–111), corticosteróides (112–120), antimaláricos (121,122) e até anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina [iECA] e bloqueadores do receptor de angiotensina [BRA]) (1,33,104,123,124) para o tratamento da pneumonia por COVID-19 ou seus efeitos na doença. Todavia, cabe ressaltar que a grande maioria das terapias não possui registro em bula para uso em COVID-19 (uso *off-label*). Adicionalmente a isso, vale dizer que muitos dos estudos são baseados no mecanismo de funcionamento dos fármacos, sendo essencialmente teóricos. Exceto em um caso particular (107), 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 das novas publicações é 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 (125). 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.

Afora esse, outros ensaios clínicos estão sendo alinhados no país, como o estudo Alliance (NCT04321278) e o estudo clínico de coalizão entre os hospitais de excelência.

#### **7.4.1. Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)**

Até o dia 24 de abril de 2020, foram identificados cinco estudos clínicos comparativos com dados disponíveis sobre os efeitos da hidroxicloroquina para COVID-19: três ensaios clínicos randomizados abertos (126–128), um ensaio clínico não randomizado (122) e um estudo de coorte histórico (129), envolvendo 652 participantes no total.

Considerando a indisponibilidade de dados e a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, apenas uma meta-análise foi elaborada. Esta meta-análise, que incluiu dados de dois estudos (126,128), não encontrou diferença significativa na probabilidade de negatificação da carga viral por PCR após sete dias entre o grupo que usou hidroxicloroquina e o grupo que recebeu tratamento de suporte (**APÊNDICE 8**). A análise mostrou que, dentro de um intervalo de confiança amplo, do ponto de vista clínico, o uso de hidroxicloroquina pode reduzir em 22% a frequência de negatificação do exame ou pode aumentar essa frequência em 13%. Faz-se importante lembrar que este é um desfecho considerado intermediário e que desfechos clínicos (mortalidade, taxa de internação etc.) são mais apropriados para direcionar a tomada de decisão.

A mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica – considerados desfechos clinicamente relevantes – foram avaliadas por um dos estudos (129), que encontrou menor risco de morte no grupo exposto ao tratamento padrão em comparação ao grupo exposto à hidroxicloroquina ou à associação hidroxicloroquina/azitromicina. Não foi observada diferença entre os dois grupos expostos ao tratamento medicamentoso e o grupo exposto ao tratamento padrão quanto à necessidade de ventilação mecânica. No entanto, as limitações inerentes ao delineamento do estudo (coorte histórico) e sua baixa qualidade metodológica (risco crítico de viés) reduzem muito a confiança em todos os resultados apresentados.

Outros desfechos considerados por pelo menos um dos estudos foram o tempo até a melhora clínica e radiológica, a necessidade de ventilação mecânica, os eventos adversos e o tempo até a negatificação da carga viral, tendo obtido resultados variados. Os cinco estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane e pela ferramenta ROBINS-I. (**APÊNDICE 8**).

Considerando as iniciativas de pesquisa com o uso da substância cloroquina (122,130,131) 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 1º de abril de 2020, que orienta 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(125). **No entanto, a sugestão de uso da cloroquina e suas respectivas doses pode ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas** (16).

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 (16).

**Quadro 10. 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).	Deve-se verificar 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 <sub>2</sub> ≤ 93%, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 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 (16):

- 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 (127). No entanto, cabe 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 (101–103,109,110,132–134).

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 (41).

De acordo com as manifestações clínicas dos pacientes, se a infecção bacteriana associada não puder ser descartada, os pacientes com quadros leves podem receber medicamentos antibacterianos contra pneumonia adquirida na comunidade, como a amoxicilina, a azitromicina ou as fluoroquinolonas (41).

Quanto ao uso da azitromicina, alguns estudos com resultados publicados até o momento avaliaram a sua associação com hidroxicloroquina/cloroquina. A associação desses medicamentos mostrou negatização de detecção viral (122,135), redução da mortalidade (135,136), e piora nos desfechos cardiovasculares (intervalo QTc prolongado, aumento no risco de angina e

insuficiência cardíaca) (135–137). Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR 2,19 [1,22-3,94] com associação de hidroxicloroquina + azitromicina versus hidroxicloroquina + amoxicilina (137). No entanto, trata-se de evidência fraca para a tomada de decisão (**APÊNDICE 9**). O benefício documentado da hidroxicloroquina com ou sem azitromicina é bastante limitado. Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois esta combinação pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.

Apenas dois relatos de caso avaliaram a antibioticoterapia no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana (138–141). Dessa maneira, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana (**APÊNDICE 10**).

### 7.4.3 Corticosteroides

A utilização de corticosteroides ainda é controversa e não foram encontrados ensaios clínicos avaliando especificamente o uso em pacientes com COVID-19. Enquanto alguns estudos sugerem benefícios em subpopulações específicas (10,116,120,142), outros sugerem piora, aumento de carga viral, do tempo de internação e do risco de infecção secundária (113,143). Estudos sugerem que pacientes em quadros mais graves de pneumonia por COVID-19, com SRAG ou choque utilizam corticosteroides em maior proporção que pacientes em quadros leves e moderados (10,119,120,142). Em estudo observacional com cerca de 200 pacientes mostrou que em pacientes com SRAG e uso de corticosteroides, houve a redução do risco de morte (HR=0,38; IC95%:0,20–0,72;p=0,003) em relação a quem não utilizou corticosteroides (120). Por outro lado, os estudos que avaliaram o uso de altas doses de corticoides durante a hospitalização mostraram aumento de mortalidade (144–146).

A OMS e o CDC dos EUA recomendam que os corticosteroides não sejam utilizados no tratamento de SRAG 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 (DPOC) ou em casos de choque séptico (117,118) (**APÊNDICE 9**).

### 7.4.4. Antivirais

Os 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(147). Um ensaio clínico randomizado com três braços (qualidade da evidência muito baixa) demonstrou que não houve superioridade da terapia combinada de lopinavir/ritonavir (800/200 mg/dia) ou da monoterapia com umifenavir (200 mg/dia) para o tratamento de pacientes com sintomas leves e moderados de COVID-19. Ademais, um estudo observacional mostrou que a combinação lopinavir/ritonavir é inferior à sua associação com umifenovir (108). No entanto, trata-se de uma evidência fraca para a tomada de decisão.

Estudos de séries de caso pequenas com resultados positivos para carga viral apontaram para a não necessidade de ventilação invasiva e a alta em pacientes que utilizaram lopinavir, lopinavir/ritonavir ou remdesivir (101,102,109,110,132–134,148,149). 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.

Foram encontrados 3 estudos sobre o remdesivir (150–152). O estudo de melhor qualidade metodológica realizado até o momento avaliou o tempo para melhora clínica (definida como a redução de 2 pontos na escala ordinal da escala de 6 pontos da OMS, ou alta hospitalar). O remdesivir não foi associado a uma diferença no tempo para melhora clínica (HR 1,23 [IC 95%; 0,87–1,75]). Embora os resultados não sejam estatisticamente significativos, os pacientes que receberam remdesivir tiveram um tempo de melhora clínica mais rápido do que aqueles que receberam placebo, com duração dos sintomas de 10 dias ou menos (HR 1,52 [0,95–2,43]). A mortalidade em 28 dias foi semelhante entre os dois grupos (22 [14%] morreram no grupo remdesivir *versus* 10 [13%] no grupo placebo; diferença 1,1% [IC 95%; 8,1-10,3]). Eventos adversos foram relatados em 102/155 (66%) do grupo remdesivir *versus* 50/78 (64%) do grupo placebo. O remdesivir foi interrompido precocemente devido a eventos adversos em 18 (12%) pacientes *versus* quatro (5%) pacientes que interromperam o placebo precocemente (151).

Existem registros de ensaios clínicos com os seguintes antivirais: darunavircobicistate, 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 10**).

#### **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 (1,104,124). Devido a esse mecanismo os pacientes com comorbidades cardiovasculares e/ou em uso de medicamentos da classe iECA e BRA podem ter maior risco de agravamento com COVID-19.

Por outro lado, dois estudos (123,153) sugerem que pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentam elevação da concentração de angiotensina II, o que aumentaria a permeabilidade pulmonar e, conseqüentemente, a patogenicidade da COVID-19. Dessa forma, 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 (154–156) — esta última endossada pelo Ministério da Saúde (157) — publicaram cartas de esclarecimento, nas quais ressaltaram a fraca evidência disponível até o momento e assinalaram 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 patogénia do SARS-CoV-2.

Dessa maneira, 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 essas classes medicamentosas como terapia, não devem abandoná-las, a não ser quando expressamente indicado por médico assistente (**APÊNDICE 13**).

#### **7.4.6. Tocilizumabe**

Até o dia 22 de abril de 2020, foram identificados 27 estudos clínicos ou protocolos que avaliaram o uso de tocilizumabe (TOC) em pacientes com COVID-19. Dentre eles, treze eram estudos originais (158–167) (168–170) e 14 eram registros de ensaios clínicos.

Três relatos de caso (159,162,165) mostraram pacientes específicos com comorbidades bem distintas. No estudo de Ferrey et al. (2020)(162), o paciente

era um homem de 56 anos com doença renal em estágio final, diálise-dependente, com outras comorbidades cardíacas e que foi diagnosticado também com COVID-19. Esse paciente iniciou antibioticoterapia. Não foi elegível para o uso compassivo de remdesivir e recebeu hidroxicloroquina e tocilizumabe. Segundo os autores, a introdução de tocilizumabe deveu-se ao aumento de citocinas inflamatórias, inclusive IL-6. O paciente apresentou piora clínica, continuou piorando durante os dias seguintes e nenhum resultado finalístico de eficácia do tocilizumabe é relatado.

Migai et al. (2020)(165) exibiram o caso de uma mulher de 57 anos com Esclerose Sistêmica (ES), diabetes *mellitus* e obesidade. Ela possuía doença pulmonar intersticial associada à ES e foi diagnosticada com COVID-19. Essa paciente já fazia uso de tocilizumabe anterior ao diagnóstico de COVID-19. Nesse momento, a próxima dose de TOC foi postergada. A paciente se manteve estável por 10 dias e foi considerada curada. O estudo sugere que o uso prévio/precoce de TOC pode suavizar a COVID-19.

Zhang et al. (2020)(169) expõem o caso de um homem de 60 anos com mieloma múltiplo (MM) e que foi diagnosticado com COVID-19. Esse paciente recebeu quimioterapia para MM (bortezomibe, dexametasona e talidomida), metilprednisolona para sintomas respiratórios e tocilizumabe devido ao aumento em IL-6. Os níveis séricos de IL-6 reduziram-se nos dias subsequentes; depois, porém, atingiram um pico de elevação, após a aplicação de TOC. De acordo com os autores, isso não necessariamente indica uma retomada da COVID-19, mas sim uma recuperação da resposta imune com aumento de células T.

Já o estudo de Luna et al. (159) relata o caso de homem de 45 anos com doença falciforme homozigótica e presença de crises vaso-oclusivas multifocais. O paciente recebeu ácido amoxicilina-clavulânico e suporte ventilatório, além de hidroxicloroquina (200mg oral a cada 8h). Após o diagnóstico de COVID-19, foi administrado tocilizumabe (8mg/kg). No 3º dia, o paciente apresentou SpO<sub>2</sub> 97% (mantido com oxigênio suplementar). No 4º dia, recebeu transfusão sanguínea (devido à síndrome) e recebeu alta no 5º dia (159).

A série de casos de Xu et al. (2020)(167) compreendeu 21 pacientes com COVID-19, com média de idade de 57 anos. Desses, 17 eram graves e 4 eram críticos. O estudo objetivou mostrar a efetividade do TOC para a redução da necessidade de oxigenoterapia, a melhora do exame radiográfico e a normalização de células sanguíneas/citocinas inflamatórias. O tratamento padrão protocolado no hospital foi lopinavir, metilprednisolona, outros analgésicos, oxigenoterapia e tocilizumabe (400 mg/IV uma dose). Os autores relataram normalização da temperatura corporal no dia seguinte à administração de tocilizumabe. Houve ainda grande redução da necessidade de oxigenoterapia. As lesões foram absorvidas em 19/21 pacientes, com normalização de linfócitos e proteína C reativa cinco dias após a aplicação de TOC. Os autores relataram a

não ocorrência de eventos adversos e não houve morte associada ao tratamento com TOC (167).

Uma série de casos não avaliou o uso de tocilizumabe, mas investigou o comportamento da concentração de células T e citocinas inflamatórias em pacientes com COVID-19 (161). Este estudo mostrou que pacientes em UTI têm menor número de células T do que aqueles casos mais leves. Mostrou também que, dentre os casos não internados em UTI, a contagem de células T era menor quanto maior fosse a gravidade. Além disso, os autores assinalaram que os pacientes em UTI ou mais graves apresentavam maiores concentrações de TNF-alfa, IL-6 e IL-10, em comparação com os casos menos graves e a população sem COVID-19. Os autores sugerem que terapias-alvo anticitocinas poderiam ser aplicadas. Outras 3 séries de caso também relatam casuísticas de pacientes que utilizaram tocilizumabe em doses variadas em pacientes infectados com COVID-19 (160,163,166). Nelas, os pacientes apresentaram redução de febre e redução dos níveis de PCR. A série de casos de Luo et al.(163) avaliou 15 pacientes infectados com COVID-19 tratados com tocilizumabe. Os pacientes demonstraram redução dos níveis de proteína C reativa após o tratamento. Dos quatro pacientes classificados como criticamente doentes, três não tiveram sua resposta aprimorada pelo uso do medicamento e foram a óbito. Nesses casos, os níveis de PCR não retornaram à normalidade.

Os níveis de IL-6 antes da administração de tocilizumabe variaram de 16,4 pg/mL a 627,1 pg/mL (2-90 vezes maior que o normal). Após o início da terapia com tocilizumabe, o nível sérico de IL-6 em 10 pacientes tendeu a aumentar rapidamente logo no início e depois diminuiu.

Alguns estudos teóricos sugerem a necessidade de cautela quanto ao uso do tocilizumabe e de outras drogas biológicas na COVID-19. Autores relatam que há informações contraditórias em relação aos seus benefícios: enquanto uns dizem que pode haver mediação da resposta imune, com diminuição de marcadores inflamatórios, outros especulam que pode haver superestímulo à infecção viral (158).

Alguns estudos enfatizam que respostas imunes excessivas podem desencadear tempestades de citocinas e causar danos a vários órgãos-alvo (168,170). Diretrizes recentes também apontam que um aumento progressivo da IL-6 pode ser um indicador de alerta clínico para a deterioração do paciente com COVID-19. Sendo assim, os autores especulam que o tocilizumabe pode reduzir IL-6 e mediar a resposta inflamatória em COVID-19 (170).

Mehta et al. (2020) colocam que um perfil de citocinas está associado à gravidade da doença COVID-19. Esta seria caracterizada pelo aumento dos seguintes índices: interleucina (IL) IL-2, IL-7, fator estimulante de colônias de granulócitos, proteína induzível por interferon- $\gamma$  10, proteína induzível por interferon- $\gamma$  10, proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos 1- $\alpha$  e fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Os autores sugerem que, em

casos de hiperinflamação, o tocilizumabe – por ter atuação anti-IL-6 – pode ser útil (164).

É importante ressaltar que essas conclusões são obtidas de estudos não comparativos e com baixíssimo rigor metodológico. Não houve nenhuma tentativa de controlar confundidores, o que faz com que os achados possam ser meramente ao acaso. Dessa forma, devido ao elevado risco de viés, os resultados precisam ser interpretados com cautela.

Foram encontrados 14 registros de ensaios clínicos: todos eles voltados para o tratamento da pneumonia por COVID-19. Nenhum resultado ainda está disponível. Maiores informações quanto à dose, comparações, número de pacientes e status podem ser visualizadas no **APÊNDICE 14**.

Reitera-se que, de modo geral, os resultados dos estudos avaliados devem ser interpretados com cautela, devido ao baixo rigor metodológico (estudos sobre mecanismo, relatos e séries de casos). Dessa forma, não é recomendada a aplicação rotineira de tocilizumabe a pacientes com COVID-19. O seu uso em protocolos de pesquisa, devidamente registrados nos órgãos competentes (ANVISA e CONEP), deve ser avaliado individualmente.

#### 7.4.7. Ivermectina

Foi conduzida uma busca por literatura científica no dia 07 de abril de 2020, que foi atualizada no dia 27 de abril de 2020, com vistas a obter estudos que avaliaram a ivermectina em pacientes com COVID-19. Não foi identificado nenhum estudo clínico para o tratamento da doença com resultado disponível. Um estudo *in vitro* avaliou a atividade antiviral da ivermectina em relação à SARS-CoV-2. De acordo com seus achados, a ivermectina pôde reduzir 93% do material genético do vírus em 24 horas e 99,8% após 48 horas (171).

Foram identificados quatro estudos clínicos que estão em andamento (NCT04360356, NCT04343092, NCT04351347 e NCT04345419). Nestes estudos, a intervenção de interesse inclui a ivermectina sozinha e associada com outros tratamentos (nitazoxanida; hidroxicloroquina e azitromicina; e cloroquina). Grupos comparadores serão empregados em todos os estudos, os quais envolvem melhor cuidado de suporte, placebo + hidroxicloroquina + azitromicina e cloroquina isolada. Considerados conjuntamente, esses estudos incluirão 310 participantes. As datas de conclusão desses estudos concentram-se entre o dia 01 de agosto de 2020 a dezembro de 2020.

Destacamos o alerta emitido pela agência de regulação de medicamentos dos Estados Unidos, o FDA, para que as pessoas não utilizem a ivermectina destinada a animais como tratamento para o COVID-19 em seres humanos, uma vez que esses medicamentos para animais podem causar sérios danos às pessoas (172). Apesar dos resultados satisfatórios do estudo *in vitro*, ainda não há resultado publicado dos estudos com pessoas com COVID-19, e portanto, não se

sabe se a eficácia "*in vitro*" está presente também *in vivo*. Dessa forma, não é possível, obter qualquer conclusão clínica, com base na evidência disponível até o momento. Estas recomendações poderão sofrer modificações, caso os estudos em andamento evidenciem benefícios clínicos (**APÊNDICE 15**).

#### 7.4.8. Antagonistas do receptor de endotelina

Por inibirem os receptores de endotelina (um neuro hormônio de concentração elevada no tecido pulmonar), localizados principalmente nas células do músculo liso vascular pulmonar e nas células endoteliais vasculares pulmonares, esses agentes (ex. bosentana, ambrisentana, etc) bloqueiam a vasoconstrição e a proliferação celular local, diminuindo o remodelamento tecidual, a resistência pulmonar e aumentando o débito cardíaco (173).

Não foram identificados estudos finalizados ou em andamento que pesquisassem a classe como um possível alvo para o tratamento da COVID-19 (**APÊNDICE 16**). Dessa forma, nenhuma conclusão acerca do uso de antagonistas do receptor de endotelina em pacientes com COVID-19 é possível.

#### 7.4.9. Terapia com plasma de convalescentes de COVID-19

Estudos que avaliaram o uso do plasma para o tratamento de pacientes em estado crítico e em risco de vida por infecções por coronavírus evidenciaram que o uso do plasma de pacientes recuperados resultou em redução de mortalidade, da carga viral, do tempo de internação hospitalar e na melhora dos sintomas, além de terem sido relativamente seguros (174–182). Eventos adversos foram pouco frequentes, tendo sido relatadas possíveis lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês *Transfusion Related Acute Injury*) (177,183) e reação anafilática (184).

Entretanto, trata-se de estudos com amostra pequena e sem grupo comparador, em que os pacientes apresentavam características clínicas variadas e recebiam diferentes terapias concomitantemente (antivirais, antibióticos e corticosteroides, por exemplo), de modo que não se sabe se os efeitos podem ser atribuídos somente ao uso de plasma de pacientes recuperados. Ademais, o plasma foi administrado em períodos diferentes da doença, o que pode ter resultado em diferenças nos efeitos do tratamento. Somados esses elementos ao risco de viés moderado a alto inerente aos estudos, a certeza nas evidências é muito baixa. Deste modo, com base na evidência disponível, não é possível recomendar o uso desta terapia no tratamento de infecções por SARS-CoV-2, embora seu uso possa ser condicionado a protocolos de pesquisa clínica devidamente registrados em órgãos competentes (**APÊNDICE 17**). Sobre o tema, o MS emitiu a NT nº 21/2020 - CGSH/DAET/SAES/MS que trata da coleta e transfusão de plasma de convalescentes para o uso experimental no tratamento de pacientes com COVID-19. Entre outras questões, orienta a coleta em serviço

de hemoterapia, devidamente regularizado junto a Vigilância Sanitária e que cumpram os devidos requisitos técnicos e regulatórios, com alerta sobre as medidas de precaução para a coleta, que deve ocorrer de **15 a 30** dias ou após 30 dias da completa recuperação, entre outras orientações (185).

#### **7.4.10. Terapia com atazanavir**

Foi conduzida uma busca por literatura científica no dia 13 de abril de 2020, que foi atualizada no dia 28 de abril de 2020, com vistas a obter estudos que avaliaram a eficácia e segurança do atazanavir no tratamento da COVID-19. Até o momento, não há nenhum estudo clínico publicado ou em andamento. Os resultados dos estudos *in vitro* divergem quanto à capacidade do atazanavir de inibir a replicação do SARS-CoV-2 (186–188).

Em um dos estudos, os autores relataram que não foi observada atividade antiviral do atazanavir contra o SARS-CoV-2 (186). Em um outro estudo, tanto o uso do atazanavir isolado quanto o seu uso associado ao ritonavir foram associados à inibição da replicação viral de SARS-CoV-2 em diferentes linhagens celulares. A associação do ritonavir com o atazanavir demonstrou ser ainda mais potente na inibição da replicação de SARS-CoV-2 quando comparada com o atazanavir isolado e associado à cloroquina (187). A ação inibitória de atazanavir isolado e associado ao ritonavir também foi comprovada em células epiteliais pulmonares humanas (187).

Tendo em vista que os estudos apresentam diferenças metodológicas e avaliaram desfechos diferentes, o atazanavir continua sendo um medicamento em potencial a ser avaliado em ensaios clínicos quanto a eficácia no tratamento da COVID-19. Até o momento, o uso de atazanavir no tratamento da COVID-19 permanece não comprovado e depende de testes clínicos para que haja avanço no reconhecimento de sua eficácia (**APÊNDICE 18**).

#### **7.4.11. Terapia com inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAK)**

Até a presente data, não foram identificados estudos clínicos que investiguem medicamentos da classe de inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAKs) com resultados disponíveis. Foram identificados sete estudos clínicos em andamento, que estão investigando os efeitos do ruxolitinibe, jakotinibe, barocitinibe e do tofacitinibe sobre (i) desfechos clínicos, como mortalidade, melhora clínica, qualidade de vida e eventos adversos; (ii) desfechos laboratoriais, como carga viral e prova de função pulmonar, nível de proteína C reativa e dímeros D; e (iii) desfechos relacionados à utilização de recursos em saúde, como o tempo de internação hospitalar (189–195). Em dois estudos, a intervenção de interesse envolve a associação entre os inibidores das JAKs e outros tratamentos (uso de células-tronco e ritonavir). Grupos comparadores serão empregados em apenas dois estudos, que envolverão melhor cuidado de

suporte em um estudo e a utilização de hidroxicloroquina e/ou antivirais. Considerados conjuntamente, esses estudos incluirão 480 participantes. As datas de conclusão situam-se entre 30 de abril de 2020 e 31 de janeiro de 2021.

Devido à ausência de resultados sobre a eficácia e segurança dos inibidores das JAKs no momento, esses agentes não devem ser utilizados no tratamento da COVID-19. Essas recomendações poderão sofrer modificações, caso os estudos em andamento evidenciem benefícios clínicos associados ao tratamento com os inibidores das JAKs (**APÊNDICE 19**).

#### 7.4.12. Heparinas

Até a presente data, nossa revisão sistemática (196) identificou dois coortes históricos publicados, envolvendo 491 participantes, que avaliaram os efeitos das heparinas para pacientes com COVID-19 (197,198). Os dois estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela ferramenta ROBINS-I (**APÊNDICE 20**). Considerando a indisponibilidade de dados e a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, meta-análises não foram possíveis.

A síntese qualitativa dos desfechos laboratoriais sugere que o uso de heparina parece: (a) reduzir os níveis de D-dímero, de produtos de degradação de fibrinogênio e de interleucina-6 (substâncias relacionadas ao processo inflamatório) e (b) aumentar a concentração de linfócitos.

A síntese qualitativa dos desfechos clínicos sugere que o uso de heparina parece não reduzir o tempo de internação hospitalar, tampouco a mortalidade geral após 28 dias. Análises de subgrupo – que consideram apenas os participantes potencialmente mais graves, como aqueles com níveis muito altos de D-dímero ou com um alto escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC score) – sugerem o benefício da heparina na redução da mortalidade após 28 dias. No entanto, como dito acima, esses achados são baseados em análises de subgrupo, provavelmente não planejadas, possivelmente selecionadas pelos resultados positivos e com poucos participantes.

#### 7.4.13. Nitazoxanida

A nitazoxanida é um medicamento utilizado para o tratamento de infecções parasitárias, sobretudo intestinais. Além da atividade antiparasitária, esse medicamento também tem ação antiviral de amplo espectro. Seu uso para o tratamento de infecções virais tem sido investigado em diferentes condições (199–204). Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que a nitazoxanida é capaz de inibir a replicação viral de coronavírus canino, murino, bovino, entérico humano e MERS-CoV (201,205). Não existem estudos clínicos que tenham avaliado o uso da nitazoxanida para o tratamento de infecções por

SARS-CoV-2 ou outros coronavírus. Desse modo, diante da ausência de evidências clínicas, a nitazoxanida não pode ser recomendada para o tratamento de COVID-19. Entretanto, seu uso pode ser condicionado a protocolos de pesquisa clínica devidamente registrados em órgãos competentes (**APÊNDICE 21**).

## 8 CASOS ESPECIAIS

### 8.1 Gestantes

Os dados sobre a apresentação clínica da COVID-19 durante a gravidez e/ou puerpério, bem como resultados perinatais devido a exposição à doença ainda são limitados (206). Até o momento, as consequências que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode trazer à gestação, no que concerne às consequências graves para mães e bebês, ainda são incertas (sem evidências). Contudo, a possibilidade de agravamento em gestantes não pode ser descartada (207). Sabe-se que a família de vírus SARS pode causar aborto, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e morte materna (208) (209).

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, secreção vaginal e leite materno foram negativas (210–212). Contudo, suspeita-se de transmissão perinatal, com base em um caso (211,213). As informações sobre o efeito da COVID-19 no curso e no resultado da gravidez no primeiro e segundo trimestres ainda não estão disponíveis (212).

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 de maior gravidade de doença somente por estarem grávidas (206).

As gestantes com suspeita ou confirmação de COVID-19 devem ser tratadas com terapias de suporte, levando-se 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 (214).

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, neonatologia e terapia intensiva são essenciais, para que as gestantes sejam 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 (206).

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 (206) (214).

Para mulheres com risco de parto prematuro, a OMS recomenda administração de corticosteroides da 24<sup>a</sup> à 34<sup>a</sup> 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 (117).

Um resumo dos principais aspectos relacionados ao manejo da COVID-19 em gestantes é exibido a seguir:

### **Quadro 11: Manejo de COVID-19 em gestantes.**

#### **Manejo de COVID-19 em gestantes**

- 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 O<sub>2</sub> ≥95% e/ou pO<sub>2</sub> ≥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 influenza, enquanto se aguarda o teste diagnóstico.
- Se houver suspeita de choque séptico, instituir um tratamento imediato e direcionado.
- Não utilizar rotineiramente corticosteroides. Entretanto 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 (215).

## 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 estudos hemodinâmicos, em associação à dosagem seriada de troponinas e dímero D (marcadores de mau prognóstico) e ao acompanhamento das possíveis complicações (**APÊNDICE 22**).

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) acima do limite superior de referência do percentil 99, ou se novas anormalidades forem evidenciadas na eletrocardiografia e na ecocardiografia (216,217).

A incidência de lesão cardíaca aguda nos pacientes com COVID-19 hospitalizados variou 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 (216–220).

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) (216,217).

### 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)(217). 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) (221).

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 (218,222,223).

### 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. A intervenção cirúrgica também precisa de priorização naqueles casos, nos quais existe benefício terapêutico imediato. A recomendação é que as decisões sobre o tratamento sejam acordadas com o paciente, abordando as consequências do adiamento (ou não) do tratamento (224–227) (**APÊNDICE 23**).

## **8.4 Cirurgias em tempos de COVID-19**

Várias sociedades/órgãos nacionais e internacionais têm se manifestado quanto à realização de cirurgias durante a pandemia de COVID-19 (228,229,238,230–237). Aparentemente, existe um consenso em algumas recomendações, e essas sociedades preconizam o atendimento cirúrgico ao paciente agudo, reagendando cirurgias eletivas ou procedimentos que podem ser postergados sem maiores danos aos pacientes. Algumas sociedades de gastroenterologia recomendam cuidados especiais quanto à realização de procedimentos endoscópicos (endoscopia digestiva alta e colonoscopia), haja vista que pode haver contaminação dos profissionais da saúde envolvidos (228–231,236–238). Existe literatura diversa nas mais variadas áreas da cirurgia e espera-se, em breve, atualizar este documento com recomendações específicas para: partos, procedimentos como endoscopia, traqueostomia, colonoscopia, laparoscopia e de anestesiologia, cirurgias ortopédicas, do trato genitourinário, neurológicas, oftálmicas, cardíacas, e por robóticas, etc.

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

- Pacientes com quadros cirúrgicos agudos são prioridade. A avaliação para a presença de COVID-19 deve ser realizada em paciente encaminhado agudamente ou necessitando de cirurgia de emergência. Nesse sentido, essa avaliação inclui histórico clínico, teste para COVID-19, caso realizado por outro motivo, e RX de tórax.
- Pacientes que forem submetidos a uma tomografia computadorizada, para diagnóstico de outras doenças, devem passar por uma TC do tórax solicitada, ao mesmo tempo, a menos que essa tenha sido realizada nas últimas 24 horas. Os testes atuais para COVID-19, incluindo radiografia torácica e tomografia computadorizada do tórax, podem ser falsos negativos (229,230).
- Qualquer paciente com agendamento para cirurgia de urgência 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 (230).
- As salas de cirurgia, nas quais os Procedimentos de Geração de Aerossóis (PGA) são realizados regularmente, são consideradas área clínica de maior risco e o uso de EPI completo pelos profissionais de saúde é recomendado, quando forem atendidos casos suspeitos ou confirmados de COVID-19. A anestesia geral é considerada um PGA (228,231).
- Na realização da laparoscopia há riscos de formação de formação de aerossóis, não claramente definidos, por isso, o uso de de EPI pode ser importante. Deve-se considerar a realização de laparoscopia apenas em casos selecionados, ou seja, naqueles casos em que o benefício clínico para o paciente exceda substancialmente o risco de possível transmissão viral nessa situação (230). Nesses casos, a incisão deve ser a menor possível para evitar a formação de aerossóis, a partir da hiperinsuflação peritoneal com CO<sub>2</sub> (228).
- Não deverá ocorrer a postergação de procedimentos obstétricos e ginecológicos que possam impactar negativamente na saúde do paciente. Isso inclui procedimentos ginecológicos e procedimentos relacionados à gravidez, cuja demora prejudicaria a saúde da paciente e do bebê (236).
- Há pouquíssima evidência a respeito dos riscos relativos à Cirurgia Minimamente Invasiva versus a abordagem aberta convencional, específica para COVID-19. Recomenda-se, no entanto, que seja considerada a possibilidade de contaminação viral da equipe durante a cirurgia, seja ela aberta, laparoscópica ou robótica, e que medidas de proteção sejam estritamente empregadas para a segurança da equipe da sala cirúrgica, a fim de manter ativa a força de trabalho em funcionamento (228,239).

- Em cada caso, deve-se empregar um número mínimo de funcionários na sala de cirurgia, sendo que todos devem utilizar EPI apropriado, a depender da função e do risco (228,231).
- Nos casos em que o manejo não operatório é possível, isso deve ser implementado (228–231,235).
- Somente procedimentos endoscópicos de emergência devem ser realizados. Diagnósticos por via endoscópica devem ser evitados (230). A avaliação de riscos e a estratificação dos pacientes devem ocorrer antes de qualquer procedimento endoscópico (228,237,238).

## 8.5 Pacientes imunossuprimidos

Por se tratar de um vírus, o SARS-CoV-2 se tornou uma ameaça para pessoas imunossuprimidas, por apresentarem 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 (240). Entretanto, recomendam-se cuidados especiais com pacientes imunossuprimidos (241) (**APÊNDICE 24**).

### 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 em uma região epidêmica da COVID-19 ou durante um surto de COVID-19, bem como ampliar o cuidado para prevenção em centros de transplante e hemodiálise (241).

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 (242).

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 (115,243).

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 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, hipercalemiaetc (244).

As recomendações para centros de hemodiálise são as seguintes:

- As prioridades para os prestadores de serviços de diálise são 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 dados robustos da eficácia de antivirais para essa situação, não é recomendada a substituição de imunossupressores, pois o benefício limitado dos antivirais no tratamento da COVID-19 não compensa o risco de rejeição do enxerto.

### 8.5.2. Pessoas vivendo com HIV/Aids

Até o momento não existem evidências que sugerem que pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV) apresentem maior risco de adquirir ou desenvolver formas mais graves de COVID-19 ou que apresentem diferentes cursos clínicos. Porém, cabe atenção e condução enquanto caso especial para PVHIV sem tratamento, e/ou com carga viral detectável e/ou imunossupressão, com relação ao SARS-CoV-2. Além disso, PVHIV podem desenvolver mais precocemente comorbidades (devido a imunossupressão e/ou ao antirretrovirais) como insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* tipo 2, condições que podem se configurar como fator de risco para complicações do COVID-19. Nas PVHIV com contagem de LT-CD4 baixa (>200 céls/mm<sup>3</sup>), é necessário avaliar indicação de profilaxias para infecções oportunistas conforme capítulo infecções oportunistas do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos (245).

A prevenção da COVID-19 para PVHIV deve seguir as recomendações da população geral e a manutenção da terapia antirretroviral (TARV), conforme orientado no Ofício Circular nº 8/2020/CGAHV/DCCI/SVS/MS (246). PVHIV devem ser vacinadas para Influenza e aquelas que não foram vacinadas para doenças pneumocócicas devem ser vacinadas conforme as recomendações para PVHIV.

## 8.6 Pessoas 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 (247). A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch e afeta prioritariamente os pulmões. Pacientes que apresentam comorbidades como HIV, diabetes *mellitus* 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 TB(247).

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 TB pode aumentar a suscetibilidade para pneumonia grave pelo SARS-CoV-2, quando ocorre coinfeção entre TB e COVID-19, pode levar à rápida evolução dos sintomas e à gravidade do quadro. Os dados mostraram variações importantes entre o grupo com TB e o grupo controle. Porém, novos e mais amplos estudos serão necessários para confirmar essa associação potencialmente grave entre as infecções por TB e por COVID-19 (248).

A *Infectious Diseases Society of Southern Africa* (IDSSA) publicou em março de 2020 um guia operacional para apoiar o atendimento ao paciente com TB. 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 a transmissibilidade do vírus e ao risco de quadros graves, quando há coinfeção. Outra medida recomendada é que se proceda à investigação de TB em pacientes que apresentem tosse prolongada e não apresentem resultado positivo de COVID-19 (249).

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 TB durante a epidemia de COVID-19 no Brasil, para além das condutas gerais sobre hábitos de higiene e isolamento social (250). 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, a depender da possibilidade local e avaliação individual do caso.

- Reavaliar a realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) no serviço de saúde para pessoas com TB, considerando a menor exposição possível do usuário e também as necessidades do indivíduo.
- Realizar a dispensação dos medicamentos para tratamento da TB 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. Manter a investigação em crianças (menores de 10 anos) que são contatos de pessoa com TB e em pessoas com comorbidades, como HIV e em uso de imunobiológicos.
- 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 TB.

### **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 (247).

O uso de antibióticos 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 (105). 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 coleta de hemocultura deve ser realizada antes da administração da primeira dose de antibiótico. O tratamento empírico com 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 (251).

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 por 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 11**).

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 SRAG, 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. Destaca-se, porém, que neste momento de pandemia, o Ministério da Saúde recomenda que pacientes com sintomas leves permaneçam em isolamento domiciliar, utilizando os canais de comunicação local para acionar testagem e monitoramento (15).

A fim de aprimorar diagnóstico e realizar o monitoramento dos pacientes em isolamento domiciliar, o Ministério da Saúde lançou o TeleSUS, composto de duas ferramentas para orientação da população e monitoramento de casos:

1- Aplicativo Coronavírus SUS - que 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 - que pode ser acessado por meio do endereço eletrônico [www.saude.gov.br/coronavirus](http://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.

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 *fakenews* sobre saúde, disponibiliza um número de *WhatsApp* para envio de mensagens. Não se trata de um SAC ou canal de dúvidas, mas sim de um espaço exclusivo para receber informações virais, que são apuradas por uma equipe técnica e respondidas oficialmente quanto à sua veracidade. Para mais informações, consulte o *link*: <https://www.saude.gov.br/fakenews>.

## 10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

As evidências científicas sobre o COVID-19 estão sendo produzidas e difundidas rapidamente. Até o dia 30 de abril, 1082 estudos haviam sido registrados (desde dezembro de 2019) na plataforma ClinicalTrials.gov. Esses estudos têm como objetivo investigar as características e a transmissibilidade do SARS-CoV-2, a epidemiologia da COVID-19 ou tecnologias voltadas para a prevenção, profilaxia e controle da doença, incluindo diagnóstico e tratamento. Cerca de 98,5% dos estudos registrados estão atualmente ativos e a maioria ainda está recrutando ou ainda não iniciou recrutamento (91,6%). Cerca de 3,1% dos estudos estão completos.

Dentre os estudos completos, nove (26,5%) avaliaram intervenções farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento de COVID-19. Essas intervenções incluíram antivirais, interferon beta (INF- $\beta$ ) 1a e 1b, reabilitação pulmonar, glicocorticoides, hidroxicloroquina, diferentes pressões expiratórias em ventilação mecânica, baricitinibe e anticoagulantes. Outros estudos avaliaram exames de imagem, sistema de classificação e estratificação de risco, técnicas de coleta de exames diagnósticos, fatores prognósticos, preditores de mortalidade e uso de equipamentos de proteção individual durante procedimentos em pessoas infectadas. Alguns *surveys* e bases de registros da doença também foram identificados. Embora estejam completos, os resultados desses estudos ainda não foram disponibilizados na página do ClinicalTrials.gov.

Alguns estudos registrados têm como objetivo avaliar diferentes estratégias de prevenção e profilaxia da COVID-19. A maioria delas envolve o desenvolvimento de diferentes vacinas contendo diferentes biológicos específicos para SARS-CoV-2 ou para outras doenças infecciosas (vacina tríplice viral). Outras estratégias de prevenção envolvem uso de *spray* e enxaguatório oral de iodopolvidona, dispositivo de treinamento respiratório e ingestão de lactobacilos.

Outros registros são referentes a estudos que objetivam avaliar diferentes testes diagnósticos para o SARS-CoV-2. Eles envolvem não somente o desenvolvimento de novas técnicas (testes rápidos, RT-PCR, ELISA, agrupamentos de amostras), como também a avaliação de materiais que podem ser utilizados para coleta, outros tipos de amostras e o desenvolvimento de algoritmos de inteligência artificial para auxiliar o diagnóstico a partir de exames de imagem.

Diferentes estudos também estão atualmente investigando o uso de terapias avaliadas nestas Diretrizes. Esses tratamentos incluem o uso ou descontinuação de iECA e BRA, plasma de pacientes recuperados, medicamentos anti-IL6 (tocilizumabe, baricitinibe, siltuximabe, entre outros), antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina), antivirais (remdesivir, ritonavir/lopinavir, umifenovir, oseltamivir, favipiravir, atazanavir e ribavirina), corticosteroides,

antiparasitários (ivermectina e nitazoxanida), inibidores de receptores de endotelina, ibuprofeno, heparinas, vacina BCG, azitromicina e outros antibióticos e inibidores de JAK 1 e 2 (ruxolitinibe) e ECMO. Informações mais detalhadas sobre esses estudos encontram-se nas seções específicas sobre eles nas Diretrizes e no apêndice metodológico.

Outros tratamentos não avaliados aqui estão sob investigação. Incluem-se nesse escopo as soluções inalatórias, intervenções de suporte (fisioterapia respiratória, oxigênio hiperbárico, dispositivos para ventilação mecânica, posição prona, suplementos alimentares e dietas), medicamentos biológicos, imunomoduladores, antiparasitários, inibidores de fosfodiesterases, oncológicos, agentes quelantes, fibrinolíticos, inibidores de proteases, anti-inflamatórios, trombolíticos, inibidores seletivos da receptação de serotonina, hormônios, enxaguatórios bucais com e sem antivirais, *spray* nasal com iodopolvidona, terapias com células mesenquimais, auto-hemoterapia com ozônio, procedimentos de filtragem sanguínea em indivíduos com necessidade de ECMO ou terapia de substituição renal contínua (CRRT), líquido amniótico humano, entre outros.

As principais tecnologias que estão sendo atualmente investigadas e que ainda não foram avaliadas neste documento encontram-se no **Quadro 6**. De acordo com a demanda e com o surgimento de evidências que embasem seu uso, novas perguntas de pesquisa para essas tecnologias podem ser feitas e serão devidamente avaliadas, conforme a metodologia empregada para o desenvolvimento destas Diretrizes.

**Quadro 12.** Tecnologias em investigação ainda não avaliadas nesta Diretriz.

Categoria	Tecnologias em avaliação
Diagnóstico	<p>- Teste de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, teste rápido para detecção de antígenos e IgM/G contra SARS-CoV-2, RT-PCR de amostra de saliva, de células da conjuntiva, de nasofaringe e orofaringe, teste rápido de amostra de saliva, teste de IgM/G contra SARS-CoV-2 por ELISA, teste rápido de amplificação isotérmica mediada por <i>loop</i>, teste de Schirmer I para detecção de SARS-CoV-2 em lágrimas, ensaio de amplificação auxiliada por recombinase (RAA) para detecção de SARS-CoV-2, teste Spartan Cube PoC, plataforma automatizada de detecção múltipla de PCR (QIAstat-Dx), biosensor viral, teste NG Biotech® e sorológico, amostras de saliva, nasofaringe e retal, teste diagnóstico com miniagrupamentos de amostras, autoteste rápido associado a dispositivo móvel de captura de imagem e suporte de telemedicina, teste de orientação diagnóstica rápida antigênica e sorológica, <i>smartwatch</i> com monitoramento de temperatura, frequência cardíaca e sono, aplicativo de celular de autoteste para COVID-19 e sistema de alerta;</p> <p>- ultrassonografia de pulmão, algoritmo de <i>deeplearning</i> para diagnóstico de COVID-19 com base em imagens de tomografia de tórax, algoritmo de inteligência artificial para detectar pneumonia por SARS-CoV-2 em radiografias de tórax;</p>

Categoria	Tecnologias em avaliação
	<p>- cromatografia gasosa/espectrometria de mobilidade iônica de gases respiratórios para detecção de pneumonia; e</p> <p>- <i>swab</i> nasal de espuma ou poliéster para coleta de amostra e teste de sensibilidade de andrógeno (CAG) para precisão de desenvolvimento de sintomas graves.</p>
Prevenção e Profilaxia	<p>- Peginterferon lambda alfa-1<sup>a</sup>;</p> <p>- vacinas (conteúdo): até 4 candidatos biológicos (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2, BNT162c2); SARS-CoV-2 inativado; nanopartículas de SARS-CoV-2 rS; vacina recombinante (vetor adenovírus tipo 5); células apresentadoras de antígeno artificiais (aAPC); LV-SMENP-DC com CTL antígeno-específicas; bacTRL-Spike com plasmídeos contendo DNA sintético codificador da proteína Spike do SARS-CoV-2 ; mRNA-1273; ChAdOx1; INO-4800 (intradérmica); Sarampo-Caxumba-Rubéola (SCR); e</p> <p>- dispositivo de treinamento inspiratório e expiratório, iodopovidona <i>spray</i> nasal e enxaguatório bucal, lactobacilos K8.</p>
Tratamento e suporte	<p>- Ácido eicosapentaenoico, ácido ascórbico e ácido fólico, zinco e vitamina D3, suplemento vitamínico, ácido tranexâmico, melatonina, dimesilato de almitrina, angiotensina 1-7, ketamina+naltrexona, brometo de piridostigmina, etoposídeo, emticitabina, lenalomida, colchicina, sirolimo, sargramostim, defibrotida, talidomida, fingolimode, inibidores da fração C5 do sistema complemento (eculizumabe e ravulizumabe), metotrexato, auxiliares de imunossupressão (AlloSuredd-cf DNA), inibidores da calcineurina (tacrolimo), inibidor de exportação nuclear (selinexor)</p> <p>anti-VEGF (bevacizumabe), inibidores de TKI (imatinibe, nintedanibe), anti-IL1 (anakinra, canaquinumabe), anti-IL8 (BMS-986253), anti-GM-CSF (gimsilumabe, lenzilumabe, TJ003234), proteína recombinante (CD24Fc), anti-IFN-<math>\gamma</math> (emapalumabe), peginterferon lambda-1A, plasma recombinante humano gelsolin, anti-PD1 (nivolumabe), anti-CD14 (IC14), anti-CD147 (meplazumab), IFN <math>\alpha</math>2b e <math>\alpha</math>1<math>\beta</math> humano recombinante, INF-<math>\beta</math>-1A, IFN-<math>\alpha</math>-1b, timosina-<math>\alpha</math>-1, produto bioterapêutico vivo (MRx-4DP0004), células NK (FT516, IL15-NK, NKG2D CAR-NK, ACE2 CAR-NK, NKG2D-ACE2 CAR-NK, CYNK-001), antagonista de CCR5 (leronlimab), inibidor de tirosina quinase de Bruton (acalabrutinibe), inibidor de TNF (XPro1595), imunoglobulina humana, IL-2 em baixa dose (ILT101), protoporfirina, MV130 (vacina bacteriana oral contendo antígenos solúveis), trombolíticos (alteplase), procalcitonina+sistema FilmArray® PCR Multiplex, terapia térmica, radioterapia em baixa dose, análogo de leu-encefalina (dalargina), antagonistas de receptores de neurocinina-I (tradipitant), ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), iodopovidona <i>spray</i> nasal e enxaguatório bucal, inibidor de calpaína (BLD2660), carrimicina, leflunomida, cloreto de bromexina, células mesenquimais, células-tronco derivadas de polpa dentária humana, células M derivadas de células-tronco, líquido amniótico humano, auto-hemoterapia com ozônio, transplante de lavado de microbiota, diálise de baixa eficiência diária associada a dispositivo de modulação leucocitária, filtração sanguínea em pacientes com ECMO ou CRRT, filtro de hemoperfusão extracorpórea para adsorção de toxinas com polimixina B, adsorção de citocinas, sistema de remoção extracorpórea de CO2 em CRRT e ECMO, aférese de células mononucleares tratadas com educador de células-tronco, células-tronco (MultiStem®), fração vascular de células estromais do tecido adiposo, solução inalatória (PUL-042, DAS181, dornase alfa), surfactante, análogo do</p>

Categoria	Tecnologias em avaliação
	<p>polipeptídeo intestinal vasoativo (Abiotadil), vazegepant (BHV-3500) intranasal, ciclesonida, progesterona, <i>patch</i> de estradiol, triiodotironina, diuréticosiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio, dexmedetomidina, deferoxamina, tetrandrina, pirfenidona, prazosina, levamisol, inibidores de DPP-4 (sitagliptina, linagliptina), inibidores de SGLT-2 (dapaglifozina), fluvoxamina, IFX-1, anti-inflamatórios (escina, naproxeno, piclidenoson), clorpromazina, mesilato de nafamostatato, mesilato de camostat, AllogeneicCardiosphere-DerivedCells (CAP-1002), isotretinoína, azul de metileno + vitamina C + n-acetilcisteína, atovaquona, enxaguatório bucal contendo antiviral (beta-ciclodextrin e citrox), neuromodulação/ estimulação de nervo vago, inibidor da aldoserredutase (AT-001), inibidores das fosfodiesterases (sildenafil), antagonistas de aldosterona(espironolactona), antiarrítmicos (verapamil e amiodarona), antiagregantesplaquetários (aspirina, clopidogrel, rivaroxabana e tirofiban), estatinas (atorvastatina e sinvastatina), AVM0703, lavagem nasal com shampoo de bebê, dióxido de cloro 3000 ppm oral, Kerecis <i>spray</i> nasal e oral com Ômega-3 Viruxide, suspensão de micobactéria W inativada pelo calor, posição prona, câmara hiperbárica, fisioterapia respiratória, oxí-hidrogênio, óxido nítrico, válvula de oxigenação bidirecional, máscara com sistema redutor de produção de aerossóis para BiPAP, ventilação ultraprotetiva (volume corrente ultra baixo), ventilação com diferentes PEEP, recrutamento alveolar, terapia de oxigênio hiperbárico, monitor respiratório contínuo não invasivo (AirGo®), colete de ventilação-perfusão, com pressão torácica externa, diferentes modalidades de oxigenoterapia, suplemento dietético com amido resistente, ventilação mecânica automatizada com sistema bolsa-valva-máscara, dieta cetogênica para pacientes intubados, programa de telerreabilitação, sistemas de monitoramento remoto, sevoflurano para sedação.</p>

**Legenda:**BiPAP, Pressão positiva em Vias Aéreas a Dois Níveis; CCR-5, receptor de quimiocina CC-5; COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; CRRT, Terapia de Substituição Renal Contínua; CTL, células T citolíticas; DNA, Ácido desoxirribonucleico; ECMO, Oxigenação por Membrana Extracorpórea; ELISA, Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; GM-CSF, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; INF, Interferon; IL, interleucina; NK, Natural Killer; PEEP, Pressão Positiva Expiratória Final; PoC, Point-of-Care; RNA, Ácido Ribonucleico; RT-PCR, Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; TKI, Inibidor de Tirosina Quinase; TNF, Fator de Necrose Tumoral; VEGF, Fator de Crescimento Endotelial Vascular.

## 11 REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;
2. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
3. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practice*. 2020.
4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May;348(20):1967–76.
5. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003 Jul;362(9380):263–70.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May;348(20):1953–66.
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(19):1814–20.
8. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013/05/15. 2013 Jul;87(14):7790–2.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
10. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb;
11. WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). WHO. 2020.
12. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO. 2020.
13. World Health Organization (WHO). Situation Report -107. 2020;
14. BRASIL. Ministério da Saúde. COVID19 Painel Coronavírus Ministério da Saúde - Atualizado em 12 abril de 2020 às 18h. Ministério da Saúde; 2020.
15. BRASIL. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Secr Atenção Primária à Saúde. 2020;
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa No. 5/2020 - DAF/SCTIE/MS. 2020.
17. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. 2020.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas. Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios 03/04/20. Ministério da Saúde. 2020.
19. COVID BMJ best practice. 2020;
20. Report ET. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings Target audience Healthcare settings. 2020;(March).
21. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): A guide for UK GPS. *BMJ*. 2020;368(March):1–5.
22. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks. WHO site. 2020.
23. 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;2020(January):1–2.
24. 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.
25. 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;
26. Liu X, Zhang S. COVID-19: Face Masks and Human-to-human Transmission. *Influenza and other respiratory viruses*. England; 2020.
27. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011;5(3):170–9.
28. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical Masks vs N95 Respirators for Preventing COVID-19 in Health Care Workers A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;0–3.
29. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2020;2(February):1–9.
30. Wang M-W, Zhou M-Y, Ji G-H, Ye L, Cheng Y-R, Feng Z-H, et al. Mask crisis during the COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3397–9.
31. Abd-Elsayed A, Karri J. Utility of Substandard Face Mask Options for Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic. *Anesth Analg*. 2020;Publish Ah(PG-):1–9.
32. MacIntyre CR, Chughtai AA. Facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings. *BMJ*. 2015;350:1–12.
33. 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.
34. Javid B, Weekes MP, Matheson NJ. Covid-19: should the public wear face masks? 2020;1442(April):11–2.
35. Mahase E. Covid-19: What is the evidence for cloth masks? *BMJ*.

- 2020;369(April):m1422.
36. Greenhalgh T, Schmid MB, Cypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *BMJ*. 2020;369(April):m1435.
  37. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):e13.
  38. 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;2(20):2019–20.
  39. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus ( nCoV ) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. *Who*. 2020;(January):4–6.
  40. Jernigan DB. Update: Public Health Response to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak - United States, February 24, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(8):216–9.
  41. 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.
  42. Chung JS, Ling ML, Seto WH, Ang BSP, Tambyah PA. Debate on MERS-CoV respiratory precautions: Surgical mask or N95 respirators? *Singapore Med J*. 2014;55(6):294–7.
  43. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479–90.
  44. 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-CoV2). *Science*. 2020;3221(March):1–9.
  45. Sociedade Brasileira de Infectologia. Nota de Esclarecimento: Uso de Máscaras na Pandemia de COVID-19. São Paulo; 2020.
  46. OCDE. Flattening the COVID-19 peak: Containment and mitigation policies. 2020.
  47. walker et al. O behalf of the ICC-19 RT. The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. 2020.
  48. The Lancet T. COVID-19: learning from experience. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1011.
  49. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(4).
  50. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. 2020;2020.03.24.20042937.
  51. Moorlag S, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019/05/06. 2019;25(12):1473–8.
  52. 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.
53. G. K. Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents. *Infect Prev Pract.* 2020;2(2).
  54. 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.
  55. 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 INFECCÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2).
  56. ECDC. ECDC TECHNICAL REPORT Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. *ECDC Tech Reports.* 2020;
  57. ANVISA. Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies. 2012;
  58. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *WHO Interim Guid.* 2020;
  59. Brigham and Women’s Hospital. Brigham and Women’s Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. 2020.
  60. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;
  61. 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;
  62. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;
  63. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;
  64. Aylward, Bruce (WHO); Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019.* 2020;
  65. 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;
  66. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
  67. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;
  68. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild

- and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
69. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020;
  70. 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;
  71. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
  72. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
  73. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;
  74. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;
  75. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;
  76. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 73. 2020;73.
  77. National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). 2020.
  78. WHO. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim Guid. 2020;
  79. 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;
  80. 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.
  81. 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;
  82. 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;
  83. 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;
  84. World Health Organization (WHO). Scientific brief: Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 in. 2020; Available

- from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
85. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv. 2020;
  86. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano. 2020;
  87. Aires CAM, Araujo CFM de, Nobre ML, Rusak LA, Assis UG de, Lopéz DCM, et al. Biossegurança em transporte de material biológico no âmbito nacional: um guia breve. Rev Pan-Amazônica Saúde. 2015;
  88. 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.
  89. 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.
  90. Plan R. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. 2020;(March).
  91. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. 2020;(March):1–7.
  92. 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;
  93. 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.
  94. 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.
  95. Zuo M-Z, Huang Y-G, Ma W-H, Xue Z-G, Zhang J-Q, Gong Y-H, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'ó hsueh tsa chih. 2020 Feb;
  96. 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;
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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;
100. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020.
  106. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*. 2020 Mar;368:m1168.
  107. 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;
  108. 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;
  109. 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.
  110. 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;
  111. 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;
  112. 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.
  113. 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.
  114. 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.
115. 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.
  116. 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.
  117. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
  118. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020.
  119. 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.
  120. 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;
  121. 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;
  122. 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.
  123. 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.
  124. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020 Mar;
  125. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 23 March 2020. 2020.
  126. Chen J, Liu D, Liu P, Ai E. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Medical Sci)*. 2020;49(1):0.
  127. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.03.22.20040758.
  128. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020 Apr;2020.04.10.20060558.
  129. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020 Apr;2020.04.16.20065920.
  130. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*.

- 2020 Mar;177:104762.
131. 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.
  132. 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;
  133. 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;
  134. 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.
  135. Raolut. abstract - hydroxychloroquine. *Mediterranean-infection.* 2020.
  136. Borba M, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb cl. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.04.07.20056424.
  137. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.04.08.20054551.
  138. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (London, England).* 2020 Apr;1–3.
  139. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in post-transplantation patients- report of two cases. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* United States; 2020.
  140. Righi G, Del Popolo G. COVID-19 tsunami: the first case of a spinal cord injury patient in Italy. *Spinal cord Ser cases.* 2020 Apr;6(1):22.
  141. Browne PC, Linfert JB, Perez-Jorge E. Successful Treatment of Preterm Labor in Association with Acute COVID-19 Infection. *Am J Perinatol.* 2020 Apr;
  142. 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 pre prints.* 2020;
  143. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr;
  144. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr;
  145. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Zhang B, Li Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020

- Jan;2020.04.07.20056390.
146. Wang D, Wang J, Jiang Q, Yang J, Li J, Gao C, et al. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. medRxiv. 2020 Jan;2020.04.21.20066258.
  147. 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;
  148. Team C-19 I. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med. 2020 Apr;1–8.
  149. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr;
  150. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. Pharmacotherapy. 2020;
  151. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 Apr;0(0).
  152. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr;
  153. D. G. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;
  154. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). 2020.
  155. Cardiology ES of. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
  156. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. 2020.
  157. Agência Brasil. Ministério da Saúde desaconselha Ibuprofeno para tratar Covid-19. 2020.
  158. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. Immunotherapy. England; 2020.
  159. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, d’Alexandry d’Orengiani A, Schlemmer F, et al. Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. Am J Hematol. 2020;
  160. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. J Med Virol. 2020;
  161. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv. 2020 Jan;2020.02.18.20024364.
  162. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. Am J Nephrol. 2020 Mar;1–6.
  163. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19:

- A single center experience. *J Med Virol.* 2020;
164. P. M, D.F. M, M. B, E. S, R.S. T, J.J. M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4.
  165. Mihai C, Dobrota R, Schroder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Annals of the rheumatic diseases.* England; 2020.
  166. Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Letter to the Editor: Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol.* 2020;
  167. Xiaoling Xu<sup>1</sup>, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun Dongsheng Wang, Binqing Fu Y, Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan HW. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020;chinaXiv:2.
  168. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;
  169. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020 Apr;4(7):1307–10.
  170. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020 Apr;
  171. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Apr;104787.
  172. FDA - Food and Drug Administration. FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. 2020.
  173. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. *Semin Nephrol.* 2015 Mar;35(2):125–36.
  174. Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu LK, Lin J-C, Chan PKS, Peng M-Y, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov;56(5):919–22.
  175. Wong V, Dai D, Wu A, Sung J. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J.* 2003;9(3):199–201.
  176. Kong L. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Vol. 29, *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis.* England; 2003. p. 101.
  177. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther.* 2018;23(7):617–22.
  178. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):44–6.

179. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *MedRxiv Preprints*. 2020. p. 1–22.
180. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar;
181. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan;211(1):80–90.
182. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr;
183. Chun S, Chung CR, Ha YE, Han TH, Ki CS, Kang ES, et al. Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome. *Ann Lab Med*. 2016 Jul;36(4):393–5.
184. Pei S, Yuan X, Zhang Z, Yao R, Xie Y, Shen M, et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *MedRxiv Prepr*. 2020;1–12.
185. BRASIL. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 21/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. 2020;
186. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *bioRxiv*. 2020 Mar;2020.03.20.999730.
187. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Lima CR, Silva FS da, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *bioRxiv*. 2020 Apr;2020.04.04.020925.
188. Yamamoto N, Matsuyama S, Hoshino T, Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *bioRxiv*. 2020 Apr;2020.04.06.026476.
189. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04320277, Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID). 2020.
190. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04331665, Study of the Efficacy and Safety of Ruxolitinib to Treat COVID-19 Pneumonia. 2020.
191. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04334044, Treatment of SARS Caused by COVID-19 With Ruxolitinib. 2020.
192. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04332042, TOFAcitinib in SARS-CoV2 Pneumonia. 2020.
193. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04338958, Ruxolitinib in Covid-19 Patients With Defined Hyperinflammation (RuxCoFlam). 2020.
194. Chinese Clinical Trial Register [Internet]. Chengdu (Sichuan): Ministry of Health (China). Identificador ChiCTR2000029580. 2020.

195. Chinese Clinical Trial Register [Internet]. Chengdu (Sichuan): Ministry of Health (China). Identificador ChiCTR2000030170. 2020.
196. Riera R, Bagattini A, Pachito D, Medeiros F, Brito G, Matuoka J, et al. HEPARINAS PARA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 (COVID-19). Revisão sistemática rápida. – Oxford Brazil EBM Alliance. 2020.
197. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar;
198. SHI C, WANG C, WANG H, YANG C, CAI F, ZENG F, et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020 Apr;2020.03.28.20046144.
199. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *lancet Infect Dis*. 2014;14(7):609-618.
200. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1903-1911.
201. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res*. 2015 Feb;114:1–10.
202. Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Elfert A, Keeffe EB. Clinical trial: randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide monotherapy for the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5 CC-HS-IBD CC-Hepato-Biliary CC-HS-HANDSRCH):574-580.
203. Keeffe EB, Elfert A, Abousaif S, Rossignol J. Controlled Release Nitazoxanide in Combination With Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Results in High Early Virologic Response Rates for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4. *Hepatology*. 2009;50(4 (Suppl) CC-Hepato-Biliary):1038A.
204. Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, Santoro MG. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet (london, england)*. 2006;368(9530 CC-Infectious Diseases):124-129.
205. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):227–30.
206. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. *Who*. 2020;(March):12.
207. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? Vol. 395, *Lancet (London, England)*. England; 2020. p. e40.
208. 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.
209. 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.
  210. 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.
  211. 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.
  212. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;1–4.
  213. 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.
  214. Ministério da Saúde. de Manejo Clínico para o Protocolo Novo Coronavírus. 2020.
  215. FIOCRUZ. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. *Coronavirus e Gestação*. 2020.
  216. 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.
  217. 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.
  218. 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;
  219. 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).
  220. 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.
  221. 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.
  222. 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;
  223. Hongde Hu, Fenglian Ma, Xin Wei YF. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin | *European Heart Journal* | Oxford Academic.
  224. 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.

225. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020;2019(20):S1470-2045(20)30149-2.
226. 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.
227. 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.
228. SAGES/AES. SAGES AND EAES RECOMMENDATIONS REGARDING SURGICAL RESPONSE TO COVID-19 CRISIS. SAGES site. 2020.
229. AASLD/ACG/AGA/ASGE. Joint GI Society Message on Endoscopy During COVID-19: Gastroenterology Professional Society Guidance on Endoscopic Procedures during the COVID-19 Pandemic. ACG site. 2020.
230. Association of Surgeons of Great Britain & Ireland; Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons; Royal College of Surgeons of Edinburgh; Royal College of Surgeons of England; Royal College of Ph. Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19. Royal college of Surgeons site. 2020.
231. American College of Surgeons. COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care. ACS site. 2020.
232. AAGL/AUGS/IGCS/SGO/SGS/CANadian society fo the Advancement of Gynecologic Excellence. Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery During the COVID-19 Pandemic. AAGL site. 2020.
233. RCOG/BSGE. Joint RCOG / BSGE Statement on gynaecological laparoscopic procedures and COVID-19. BSGE site. 2020.
234. ESGE. ESGE Recommendations on Gynaecological Laparoscopic Surgery during Covid-19 Outbreak. ESGE site. 2020.
235. RCOG. RCOG staffing options for obstetrics and gynaecology services during COVID-19 pandemic. RCOG site. 2020.
236. American College of Obstetricians and Gynecologists; American Association of Gynecologic Laparoscopists, American Society for Reproductive Medicine, the American Urogynecologic Society, the Society of Family Planning, the Society of Gynecologic Surgeons, and the S of GO. Joint Statement on Elective Surgeries. ACOG site. 2020.
237. Tse F, Borgaonkar M, Leontiadis GI. COVID-19: Advice from the Canadian Association of Gastroenterology for Endoscopy Facilities, as of March 16, 2020. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020 Mar;
238. ESGE/ESGENA. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. ESGE site. 2020.
239. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Ann Surg.* 2020 Mar;
240. 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.
241. 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;
242. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020/03/21. 2020;
  243. 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;
  244. 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.
  245. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos | Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. Ministério da Saúde-Secretaria Vigilância em Saúde. 2018;
  246. BRASIL. Ministério da Saúde. OFÍCIO CIRCULAR Nº 8/2020/CGAHV/.DCCI/SVS/MS. 2020;
  247. BRASIL. Secretaria de Vigilância à Saúde. Boletim Epidemiológico 9: Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico. 2020.
  248. 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.* 2020 Jan;2020.03.10.20033795.
  249. 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.
  250. 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 do COVID-19. Ofício circular nº 5/2020/CGDR/.DCCI/SVS/MS. Brasília, 25 de Março de 2020. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2020.
  251. 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.
  252. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schunemann HJ. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017 Nov;91:47–53.
  253. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JPT, Mavergames C, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med.* 2014 Feb;11(2):e1001603.
  254. Julian PT Higgins DGA and JAS on behalf of the CSMG and the CBMG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. The Cochrane Collaboration.
  255. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised

- studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital.
256. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;
  257. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.

## 12 APÊNDICE METODOLÓGICO

### Contexto

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

### Métodos

#### Conceito e perguntas de pesquisa

Devido ao elevado potencial de inovação, o volume e a qualidade das evidências relacionadas a pandemia de COVID-19 crescem diariamente. Dessa forma, esse documento segue o conceito de diretriz viva (*living guidelines*)(252,253), na qual as informações, das mais variadas fontes (artigos, documentos governamentais, recomendações de sociedades, protocolos [*guidelines*] já publicados, entre outros) serão buscadas de forma, rápida e sistemática semanalmente. No cenário recente de incertezas quanto à COVID-19, acreditamos que essa é uma maneira de produzir um documento robusto e atualizado.

Essas Diretrizes foram atualizadas com base em 23 perguntas de pesquisa a seguir estruturadas:

- 1) Qual a eficácia e a segurança do uso de máscaras (qualquer material) pela população geral, profissionais da saúde e pessoas com COVID-19?
- 2) Quais os fatores relacionados à transmissão, infecção e contágio no contexto de SARS-CoV-2 e COVID-19?
- 3) Qual a eficácia e a segurança da vacina BCG para pacientes com COVID-19? Existe influência da vacinação prévia pela BCG e melhor prognóstico para COVID-19?
- 4) 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?
- 5) Qual a eficácia e a segurança da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em pacientes com COVID-19?
- 6) Quais os fatores relacionados à intubação ou quando intubar?
- 7) Eficácia, segurança e informações do uso de ibuprofeno em pacientes com COVID-19?
- 8) Eficácia, segurança e informações de uso dos antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) em pacientes com COVID-19?

- 9) Qual a eficácia e a segurança do uso de azitromicina em pacientes com COVID-19?
- 10) Qual a eficácia da antibioticoterapia em pacientes com COVID-19 sem infecção bacteriana?
- 11) Eficácia, segurança e informações de uso dos corticosteroides em pacientes com COVID-19?
- 12) Eficácia, segurança e informações de uso dos antivirais em pacientes com COVID-19?
- 13) 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?
- 14) Qual a eficácia e a segurança do uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19?
- 15) Qual a eficácia e a segurança da utilização de ivermectina em pacientes com COVID-19?
- 16) Qual a eficácia e a segurança dos antagonistas do receptor de endotelina em pacientes com COVID-19?
- 17) Qual a eficácia e a segurança da utilização de terapia com plasma de pacientes curados naqueles com COVID-19?
- 18) Qual a eficácia e a segurança do uso de atazanavir em pacientes com COVID-19?
- 19) Qual a eficácia e a segurança da utilização de inibidores de Janus Associated Kinase 1 e 2 em pacientes com COVID-19?
- 20) Qual a eficácia, segurança e informações de uso das heparinas em pacientes com COVID-19?
- 21) Qual a eficácia e a segurança da nitazoxanida em pacientes com COVID-19?
- 22) Quais as estratégias de manejo do paciente com doença cardiovascular com COVID-19?
- 23) Quais as estratégias de manejo do paciente oncológico com COVID-19?

### **Evidência científica**

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

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

O risco de viés dos estudos foi avaliado por ferramenta adequada, conforme desenho de estudo: Cochrane Riskof Bias tool (254) para ensaios clínicos randomizados, Newcastle-Ottawa (255) para estudos observacionais comparativos e AMSTAR-2 (256) para revisões sistemáticas. Séries e relatos de casos foram considerados como sendo de alto risco de viés. Devido ao caráter

incipiente do avanço científico em COVID-19, estudos *in vitro*, *letters*, correspondências e opiniões, desde que trouxessem discussões mecanísticas e clínicas importantes, seriam incluídos. Estes estudos também considerados como sendo de alto risco de viés.

No caso de haver uma revisão sistemática com qualidade que compreendesse o todo da evidência, essa seria selecionada. Caso uma revisão esteja desatualizada e estudos novos existam fora dela, optou-se por conduzir nova revisão. No caso de haver mais de uma revisão sistemática elegível, a mais recente e completa seria selecionada, desde que metodologicamente correta.

### **Qualidade da evidência**

Sempre que possível, a qualidade da evidência foi avaliada conforme *Gratings of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e resumida em tabela SoF (*Summary of Findings*) (257).

### **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](http://saude.gov.br/coronavirus)**

# **CORONAVÍRUS** **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

