

CORONAVÍRUS **COVID - 19**

DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| **Versão 1**

6 de abril de 2020

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

Brasília – DF
06 de abril de 2020

2020 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: saude.gov.br

Elaboração

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

Organização

Hospital Alemão Oswaldo Cruz - HAOC

Ana Paula Marques de Pinho - Diretora

Executiva da Sustentabilidade Social

Álvaro Avezum Junior – Diretor do Centro

Internacional de Pesquisa

Haliton Alves de Oliveira Junior - Coordenação

de Pesquisa

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla-

CPCDT/DGITIS

Nayara Castelano Brito – CMATS/DGITIS

Nicole Freitas de Mello - CPCDT/DGITIS

Raissa Allan Santos Domingues -

CPCDT/DGITIS

Rosângela Maria Gomes - CPCDT/DGITIS

Sarah Nascimento Silva- CPCDT/DGITIS

Elaboração de texto

Ângela Maria Bagattini - Hospital Sírio Libanês

Bruno de Melo Tavares - HAOC

Daniela Vianna Pachito - Hospital Sírio Libanês

Felipe Dal Pizzol – AMIB

Flávia Cordeiro de Medeiros- HAOC

Gabriela Vilela de Brito – HAOC

Hugo Urbano - AMIB

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Lays Pires Marra - HAOC

Maicon Falavigna - Hospital Moinhos de Vento

Patrícia do Carmo Silva Parreira - HAOC

Rachel Rier - Hospital Sírio Libanês

Suzana Margareth Ajeje Lobo - AMIB

Verônica Colpani - Hospital Moinhos de Vento

Colaboração Interna

Departamento de Assistência Farmacêutica e

Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS

Departamento de Ciência e Tecnologia -

DECIT/SCTIE/MS

Secretaria de Atenção Primária em Saúde –

SAPS/MS

Bruna Cabral de Pina Viana - CITEC/DGITIS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITIS

Fabiana Raynal Floriano - CITEC/DGITIS

José Octávio Beutel - CITEC/DGITIS

Layout e diagramação

Leonard Lemos Galvão - DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Denizar Vianna Araújo - Secretaria de Ciência,

Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos

em Saúde - SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos –

DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado –

CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Colaboração Externa

Associação de Medicina Intensiva Brasileira -

AMIB

Hospital Moinhos de Vento – H MV

Hospital Sírio Libanês - HSL

Revisão Técnica

Gustavo Campello Rodrigues - CPCDT/DGITIS

Apresentação

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

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

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

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: OMS, 2020 (16).

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

Os casos de COVID-19 são de notificação compulsória.

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

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

3 ELEGIBILIDADE

3.1 Critérios de Inclusão

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

3.2 Critérios de Exclusão

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

4 PREVENÇÃO E PRECAUÇÕES

4.1 Prevenção

4.1. 1. Prevenção primária:

4.1.1.1. Medidas gerais de prevenção:

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

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

4.1.1.2. Máscaras

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

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

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

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

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

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

4.1.1.3. Isolamento

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

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

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

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

4.1.1.4. Vacina

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

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

4.1.1.5. Triagem

- Gerenciamento de contatos

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

- Rastreio de viajantes

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

- Monitoramento de casos

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

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

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

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

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

4.1.2. Medidas de prevenção da transmissão

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

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

4.2 Precauções

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 TRANSMISSIBILIDADE

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

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

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

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

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

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

6 DIAGNÓSTICO

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

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

6.1 História

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

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

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

Quadro 2: Definições de Casos.

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

Fonte: Ministério da Saúde (54).

Caso Suspeito

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

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

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

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

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

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

6.2 Apresentação clínica

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

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

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

Sintomas mais comuns	Sintomas menos comuns
• Febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) • Tosse • Dispneia • Mialgia • Fadiga	• Anorexia • Produção de escarro • Dor de garganta • Confusão • Tonturas • Dor de cabeça • Dor no peito • Hemoptise • Diarreia • Náusea/vômito

	• Dor abdominal • Congestão conjuntival • Anosmia súbita ou hiposmia
--	--

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

6.3 Crianças

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

6.4 Grávidas

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

6.5 Exame Físico

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

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

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

6.6 Abordagem clínica inicial

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

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

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

6.7 Testes diagnósticos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.8 Culturas de sangue e escarro

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

6.9 Exames de imagem

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

6.9.1. Raio-X do tórax

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

6.9.2. Tomografia computadorizada (TC) do tórax

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

7 TRATAMENTO

7.1 Triagem e identificação de fatores de risco

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

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

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

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

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

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

GRUPO B Alto risco /Trato respiratório superior • Oximetria de pulso • TC de Tórax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno. • Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma	GRUPO D Alto risco/ Trato respiratório inferior • Avaliar oximetria de pulso • TC de Torax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma • Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado; • Antibiótico se sinais de sepse. • Internação hospitalar recomendada
GRUPO A Baixo risco/ Trato respiratório superior • Avaliar oximetria de pulso • Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno. • Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma	GRUPO C Baixo Risco/ Trato respiratório inferior • Avaliar oximetria de pulso • TC de Torax • Solicitar teste rápido para influenza • RT-PCR para SARS-CoV2 • Solicitar hemograma, PCR, glicemia,, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma • Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado; • Antibiótico se sinais de sepse • Internação hospitalar recomendada

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

1) Sintomas Respiratórios

a) Trato respiratório superior

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

b) Trato respiratório inferior

i- $\text{SatO}_2 < 92\%$ e/ou $\text{FR} > 22$

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

i) Idade ≥ 65 anos

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

iii) Uso de corticoide ou imunossupressores

A) Baixo risco: ausência dos fatores acima;

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

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

Critérios de internação em UTI	Critérios de internação em unidade de internação
• $\text{qSOFA} \geq 2$ • $\text{qSOFA} = 1$ e $\text{sO}_2 \leq 92\%$ • Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva • Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 92%	• $\text{qSOFA} = 1$ • Saturação $< 92\%$ em ar ambiente • Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem
• Hipotensão arterial ($\text{PAM} < 65 \text{ mmHg}$ ou $\text{PAS} < 90 \text{ mmHg}$) • Frequência respiratória acima de 30 ipm persistente • Rebaixamento do nível de consciência	<u>Critérios avaliados para calcular qSOFA:</u> • Frequência respiratória $> 22 \text{ irpm}$ (1 ponto) • Pressão arterial sistólica $< 100 \text{ mmHg}$ (1 ponto) • Alteração do nível de consciência (1 ponto)

7.2 Internação, oxigenoterapia e técnicas de ventilação

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

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

Para os pacientes com leve desconforto respiratório, é recomendado o uso de cateter nasal de oxigênio com 2 L/min. A opção de oxigenoterapia para pacientes com infecções respiratórias graves, dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque é recomendada com uma taxa de fluxo inicial de 5 L/min e a taxa de fluxo de titulação deve atingir a saturação de oxigênio alvo (adultos: $SpO_2 \geq 90\%$ em pacientes não grávidas, $SpO_2 \geq 92-95\%$ em pacientes grávidas; crianças: $SpO_2 \geq 94\%$ em crianças com dispneia obstrutiva, apneia, dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma ou convulsões e $\geq 90\%$ em outras crianças)(75). Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal (81,82) (**APÊNDICE 2**).

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

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

7.2.1. Critérios para intubação

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

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

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

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

7.2.2. Cuidados na utilização de instrumentos de auxílio respiratório

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

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

- **Intubação(87):**

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

7.3 Tratamento Sintomático e medidas de suporte

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

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

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

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

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

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

7.4 Tratamento farmacológico específico

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

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

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

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

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

7.4.1. Antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina)

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

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

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

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

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

Situação clínica	Recomendação	Considerações
Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19* Casos críticos da COVID-19**	<u>cloroquina (***)</u> : 3 comprimidos de 150 mg 2x/dia no primeiro dia (900 mg de dose de ataque), seguidos de 3 comprimidos de 150 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (450 mg/dia) OU <u>hidroxicloroquina</u> : 1 comprimido de 400 mg 2x/dia no primeiro dia (800 mg de dose de ataque), seguido de 1 comprimido 400 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (400 mg/dia)	Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início da terapia, pois há risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes que prolongam o intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes.
*Dispneia, frequência respiratória ≥ 30/min, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ e/ou infiltração pulmonar $> 50\%$ dentro das 24 a 48 h. **Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos. ***Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de 7,5 mg/Kg peso.		

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

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

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

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

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

7.4.2. Antibioticoterapia

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

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

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

7.4.3 Corticosteroides

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

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

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

7.4.4. Antivirais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 CASOS ESPECIAIS

8.1 Gestantes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 6: Manejo de COVID-19 em gestantes.

Manejo de COVID-19 em gestantes

- Procedimentos para controle de infecções e isolamento precoce: limitar o acesso de visitantes e profissionais de saúde a quartos de pacientes com uma confirmação ou caso suspeito.
- Considerar oxigenoterapia precoce (saturações alvo de O₂ ≥95% e/ou pO₂ ≥70mmHg).
- Considerar ventilação mecânica precoce quando houver evidência de avanço da insuficiência respiratória. Técnicas de ventilação não invasiva podem ter um pequeno aumento do risco de aspiração em gravidez.
- Prevenção de sobrecarga de fluidos: utilizar fluidos intravenosos de maneira conservadora, a menos que haja instabilidade cardiovascular.
- Controle empírico de antibióticos: considerar terapia antimicrobiana devido ao risco de infecções bacterianas sobrepostas.
- Rastreamento de outras infecções respiratórias virais e infecções bacterianas (devido ao risco de coinfeções).

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

Fonte: Fiocruz (133).

8.2 Pacientes com Doença Cardiovascular (DCV)

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

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

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

Lesão cardíaca aguda

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

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

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

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

Arritmias

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

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

Miocardite

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

Síndromes Coronárias Agudas

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

8.3 Pacientes oncológicos

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

8.4 Cirurgias em tempos de COVID-19

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

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

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

8.5 Pacientes imunossuprimidos

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

8.5.1. Pacientes transplantados

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

Por essa via, as sugestões de medidas preventivas são:

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

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

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

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

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

As recomendações para centros de hemodiálise são as seguintes:

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

8.5.2. Pacientes HIV positivo

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

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

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

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

8.6 Pessoa com Tuberculose

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

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

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

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

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

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

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

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

8.7 Resistência antimicrobiana

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

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

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

9 MONITORAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11 REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

- Hosp Infect. 2020 Mar;
67. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9.
 68. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. Vol. 11, *mBio*. United States; 2020.
 69. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar;
 70. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;
 71. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 2020 Feb;
 72. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Vol. 20, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2020. p. 411–2.
 73. Qu J, Yang R, Song L, Kamel IR. Atypical lung feature on chest CT in a lung adenocarcinoma cancer patient infected with COVID-19. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;
 74. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;
 75. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020 Feb;7(1):4.
 76. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2020 Mar;
 77. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated

- With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar;
78. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. Intensive Care Med. 2020 Mar;
79. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Feb;
80. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;
81. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med. 2020 Feb;8(3):47.
82. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. Lancet Child Adolesc Heal. 2020 Apr;4(4):258–9.
83. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020/02/23. 2020;17(0):E020.
84. Zuo M-Z, Huang Y-G, Ma W-H, Xue Z-G, Zhang J-Q, Gong Y-H, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih. 2020 Feb;
85. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. Anesthesiology. 2020 Mar;
86. Cai SJ, Wu LL, Chen DF, Li YX, Liu YJ, Fan YQ, et al. [Analysis of bronchoscope-guided tracheal intubation in 12 cases with COVID-19 under the personal protective equipment with positive pressure protective hood]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020/03/07. 2020;43(0):E033.

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

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

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

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

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

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

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

12 APÊNDICE METODOLÓGICO

Contexto

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

Métodos

Conceito e perguntas de pesquisa

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

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

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

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

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

Evidência científica

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

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

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

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

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

Qualidade da evidência

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

Sumário das evidências avaliadas

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

13 APÊNDICE 1

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

Estratégias de busca

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

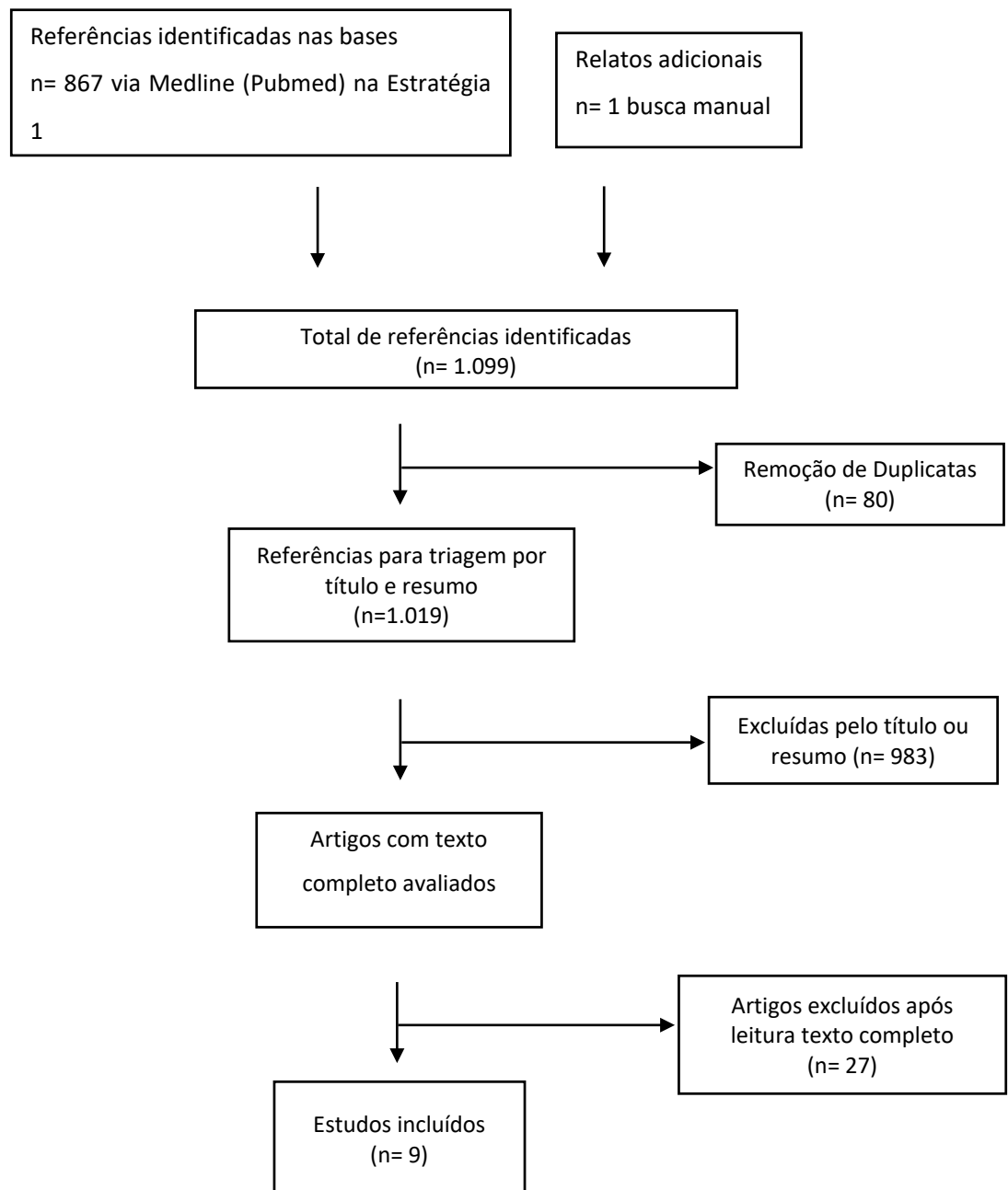
Quadro 1: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas.

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

Resultados

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

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



Quadro 2: Estudos excluídos e motivos de exclusão.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 3: Estudos incluídos, principais desfechos e qualidade metodológica

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

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

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

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

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

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

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

14 APÊNDICE 2

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

Estratégias de busca

Medline

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

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

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

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

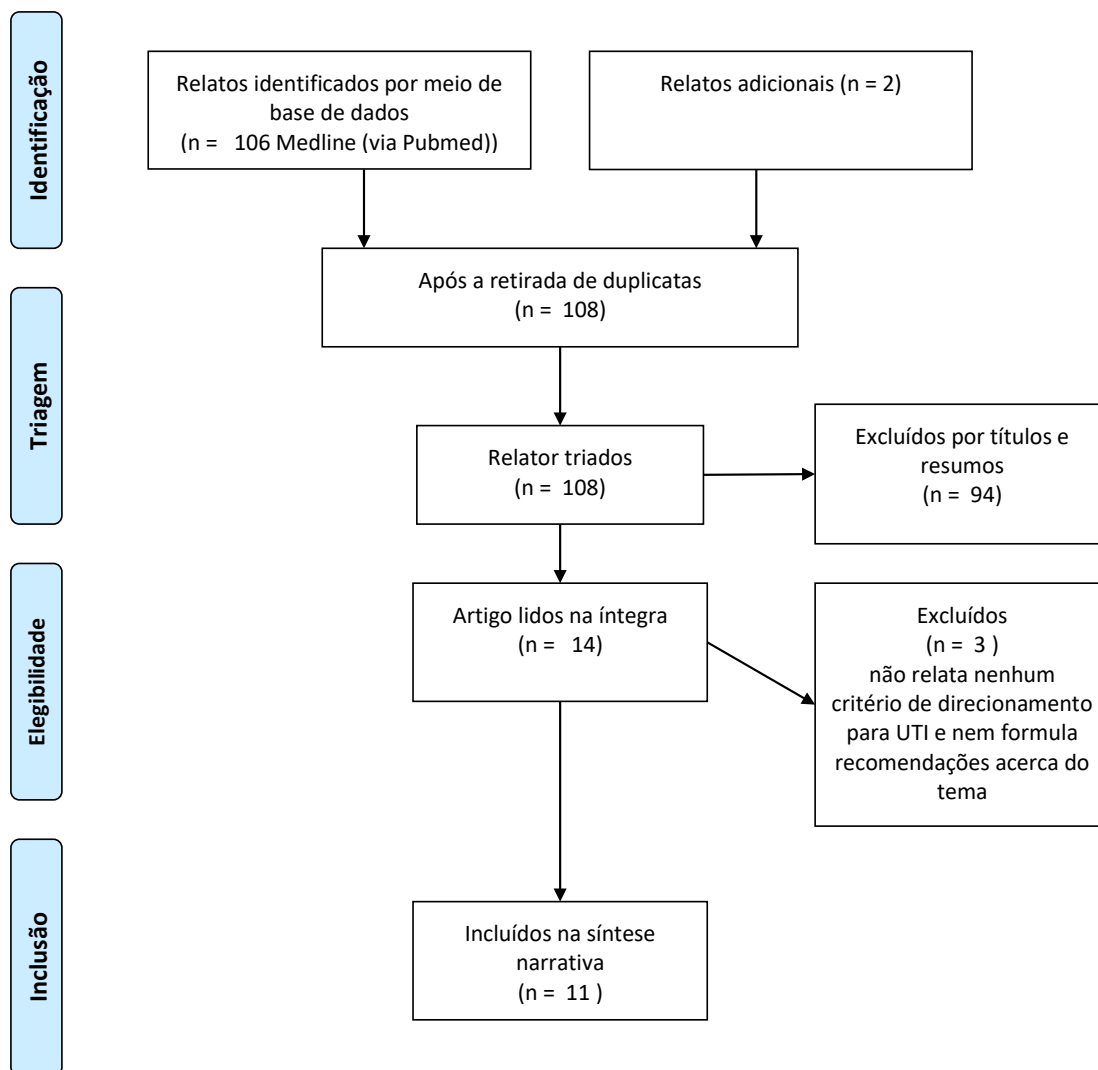
Resultados

Resultados relacionados à utilização de UTI

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
		em 552 locais na china, em janeiro de 2020	respiratória aguda, dano renal agudo e pneumonia estiveram mais presentes nos casos graves (o estudo não estratifica a análise dos sintomas por UTI ou não)	
Huang et al., 2020	Série de casos	41 pacientes com COVID-19 atendidos entre 16 dez de 2019 a 02 jan 2020 em Wuhan, China.	Estudo comparou desfechos clínicos e bioquímicos entre pacientes que adentraram UIT e não. No momento da admissão, comparados aos pacientes que não necessitaram de UTI, os pacientes de UTI: -Apresentavam maior contagem de células brancas ($p=0,011$); -Maior contagem de neutrófilos ($p<0,001$); -Linfopenia ($p=0,0041$); -Maior tempo de protrombina ($p=0,012$); -Maior concentração de D-dímero ($p=0,0042$); -Menor concentração de albumina sérica ($p<0,001$); -Elevação de ALT e AST ($p<0,05$); -Elevação de bilirrubina sérica ($p=0,011$); -Elevação de Lactato desidrogenase ($p=0,0044$); -Elevação plasmática de IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα. Complicações/características mais frequentes em pacientes de UTI vs. os que não adentraram UTI: -Síndrome respiratória aguda ($p<0,001$); -Dano cardíaco agudo ($p=0,017$);	Alto (série de casos)

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

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

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
Wang et al., 2020	Série de casos	138 pacientes hospitalizados no Zhongnan Hospital of Wuhan University, com confirmação de COVID-19. Mediana de idade de 56 anos e 54,3% eram homens. 102 não receberam cuidados intensivos e 36 adentraram um UTI.	Diferenças significantes de características basais entre pacientes de UTI versus Não UTI: -Idade, mediana (IQR): 66 (57-78) vs. 51 (37-62) $p<0,001$; -Comorbidades gerais, N (%): 26 (72,2) vs. 38 (37,3), $p<0,001$; -hipertensão, N (%): 21 (58,3) vs. 22 (21,6), $p<0,001$; -Doença cardiovascular, N (%): 9 (25,0) vs. 11 (10,8), $p=0,04$; -Diabetes, N (%): 8 (22,2) vs. 6 (5,9), $p=0,009$; -Doença cerebrovascular: 6 (16,7) vs. 1 (1,0), $p=0,001$; -Anorexia, N (%): 24 (66,7) vs. 31 (30,4), $p<0,001$; -Dispneia, N (%): 23 (63,9) vs. 20 (19,6), $p<0,001$; -Faringalgia, N (%): 12 (33,3) vs. 12 (11,8), $p=0,003$; -Tonteira, N (%): 8 (22,2) vs. 5 (4,9), $p=0,007$; -Dor abdominal, N (%): 3 (8,3) vs. 0 (0), $p=0,02$. Diferenças significantes em achados laboratoriais entre aqueles pacientes de UTI vs. não UTI (Mediana, IQR): -Células brancas ($\times 10^9/L$): 6,6 (3,6-9,8) vs. 4,3 (3,3-5,4), $p=0,003$; -Neutrófilos ($\times 10^9/L$): 4,6 (2,6-7,9) vs. 2,7 (1,9-3,9), $p<0,001$; -Linfócitos ($\times 10^9/L$): 0,8 (0,5-0,9) vs. 0,9 (0,6-1,2), $p=0,03$; -D-dímero (mg/L): 414 (191-1.324) vs. 166 (101-285), $p<0,001$; -Lactato-desidrogenase (U/L): 435 (302-596) vs. 212 (171-291), $p<0,001$; -ALT (U/L): 35 (19-57) vs. 23 (15-36), $p=0,007$; -AST (U/L): 52 (30-70) vs. 29 (21-38), $p<0,001$; -bilirrubina total (mmol/L): 11,5 (9,6-18,6) vs. 9,3 (8,2-12,8), $p=0,02$; -ureia sérica (mmol/L): 5,9 (4,3-9,6) vs. 4,0 (3,1-5,1), $p<0,001$;	Alto (série de casos)

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

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

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

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

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			Fatores independentes associados com o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda (modelo bivariado de Cox - HR (IC 95%)): -Idade (≥ 65 vs < 65): 3,26 (2,08-5,11), $p < 0,001$; -Alta temperatura na admissão ($\geq 39^{\circ}\text{C}$ vs $< 39^{\circ}\text{C}$): 1,77 (1,11-2,84), $p=0,02$; -Hipertensão (sim vs não): 1,82 (1,13-2,95), $p=0,01$; -Diabetes (sim vs. não): 2,34 (1,35-4,05), $p=0,002$; -Aumento de neutrófilos: 1,14 (1,09-1,19), $p < 0,001$; -Redução de linfócitos: 0,37 (0,21-0,63), $p < 0,001$; -Aumento de bilirrubina: 1,05 (1,02-1,08), $p=0,001$; -Aumento de AST: 1,02 (1,01-1,03), $p < 0,001$; -Aumento de ureia: 1,13 (1,09-1,18), $p < 0,001$; -Aumento na glicose: 1,13 (1,08-1,19), $p < 0,001$; -Aumento na proteína C reativa ultra sensível: 4,81 (1,52-15,27), $p=0,008$; -Aumento de protrombina: 1,56 (1,32-1,83), $p < 0,001$; -Aumento de D-dímero: 1,03 (1,01-1,04), $p < 0,001$; Resumo: Idade mais avançada, febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes), neutrofilia, linfocitopenia (além de contagens mais baixas de células CD3 e CD4 Tcell), índices elevados de órgãos-alvo (por exemplo, AST, ureia, LDH), elevados índices relacionados à inflamação (proteína C reativa de alta sensibilidade e ferritina sérica) e elevados indicadores relacionados à função de coagulação (PT e D=dímero) foram significativamente associados a maiores riscos de desenvolvimento de síndrome respiratória aguda. Os pacientes que receberam tratamento com metilprednisolona parecem	

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados em UTI	Risco de viés
			estar mais doentes do que os pacientes que não receberam. Especificamente, uma proporção maior de pacientes que receberam metilprednisolona foi classificada em um grau mais elevados no Índice de Gravidade da Pneumonia⁷ em comparação com pacientes que não receberam metilprednisolona ($p = 0,01$). Fatores associados com a progressão de síndrome respiratória aguda para morte - modelo bivariado de Cox (HR (IC95%)): -aumento de Idade (≥ 65 vs. < 65): 6,17 (3,26-11,67), $p < 0,001$; -Baixa proporção de febre alta (≥ 39 vs. < 39): 0,41 (0,21-0,82), $p = 0,01$; -elevação de bilirrubina: 1,07 (1,02-1,12), $p = 0,003$; -Aumento de ureia: 1,13 (1,06-1,20), $p < 0,001$; -Aumento de PCR: 1,03 (1,01-1,05), $p = 0,01$; -Aumento de D-dímero: 1,02 (1,01-1,04), $p = 0,002$. A administração de metilprednisolona parece ter reduzido o risco de morte em pacientes com síndrome respiratória aguda (HR, 0,38; IC 95%, 0,20-0,72; $p = 0,003$)	

Tabela 4:Qualidade geral da evidência avaliada (GRADE)

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

Explicações

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

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

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

15 APÊNDICE 3

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

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

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

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

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

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

Critérios de inclusão e exclusão

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

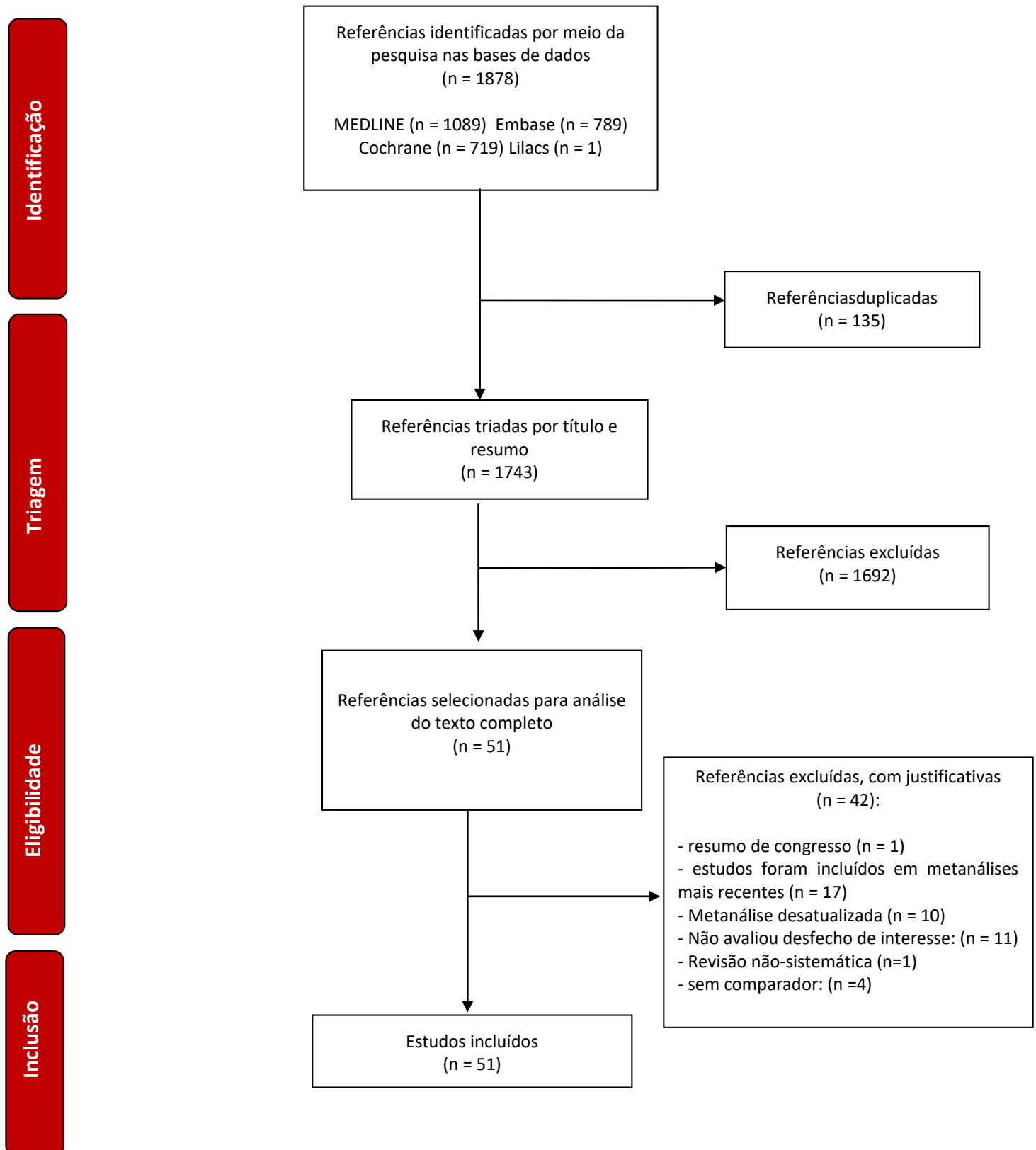
Quadro 5: Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

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

Apresentação das evidências

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

Figura 3. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Evidência Clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

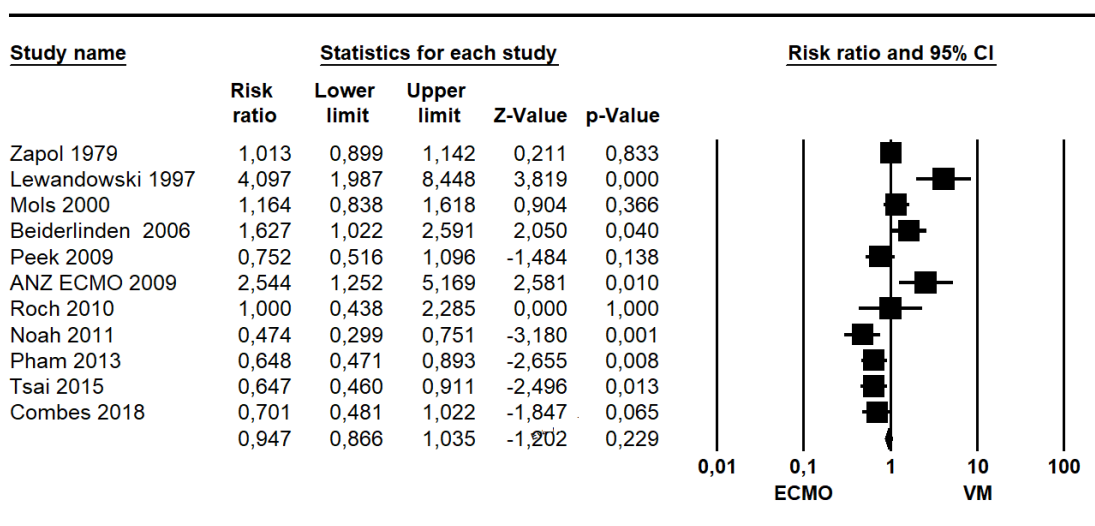


Figura 4. Mortalidade hospitalar. Gráfico de floresta mostrando análise agrupada dos estudos que avaliaram a mortalidade intra-hospitalar da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) comparada à ventilação mecânica convencional (VM).

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

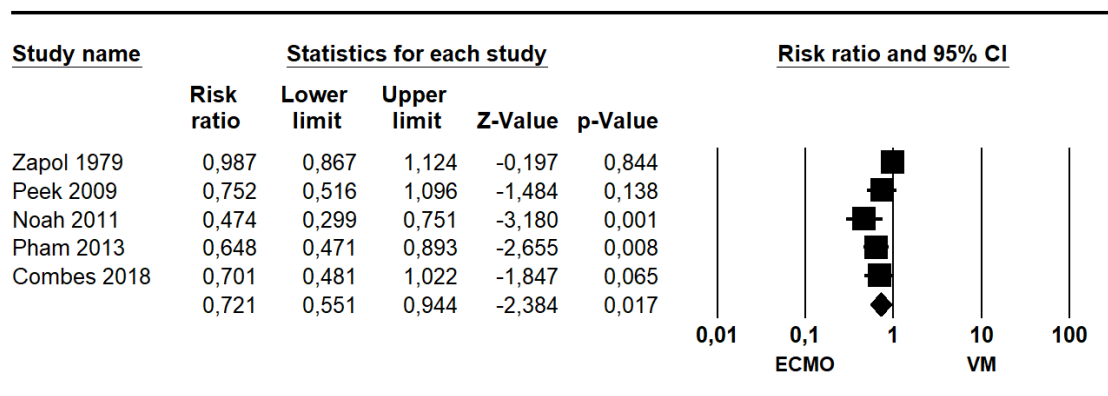


Figura 5. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de três ensaios clínicos randomizados e dois quase ensaios randomizados QUE AVALIARAM A MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA CONVENCIONAL (VM).

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

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

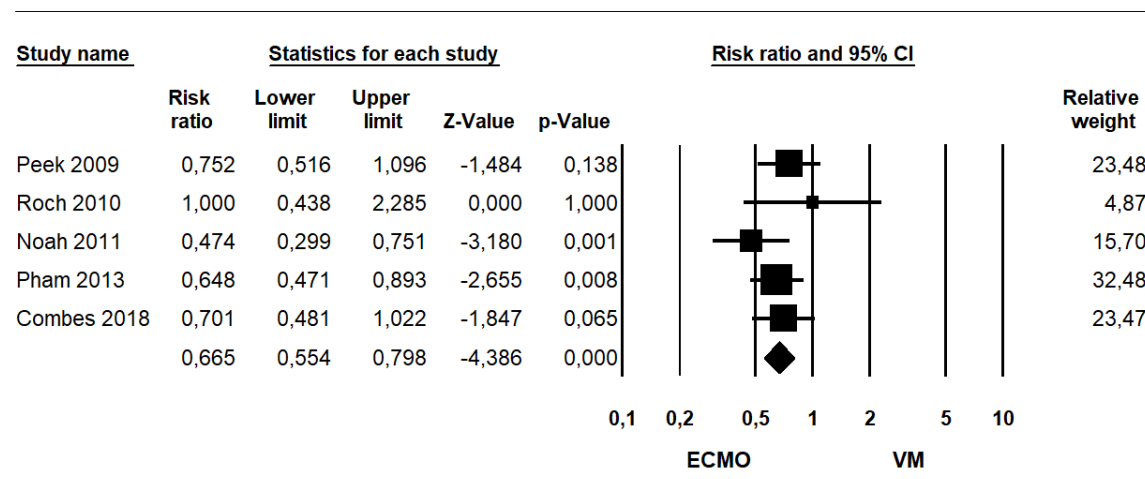


Figura 6. Meta-análise de todos estudos com pareamento adequado em adultos e usando uma estratégia ventilatória protetora, com ECMO para suporte dos pacientes.

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

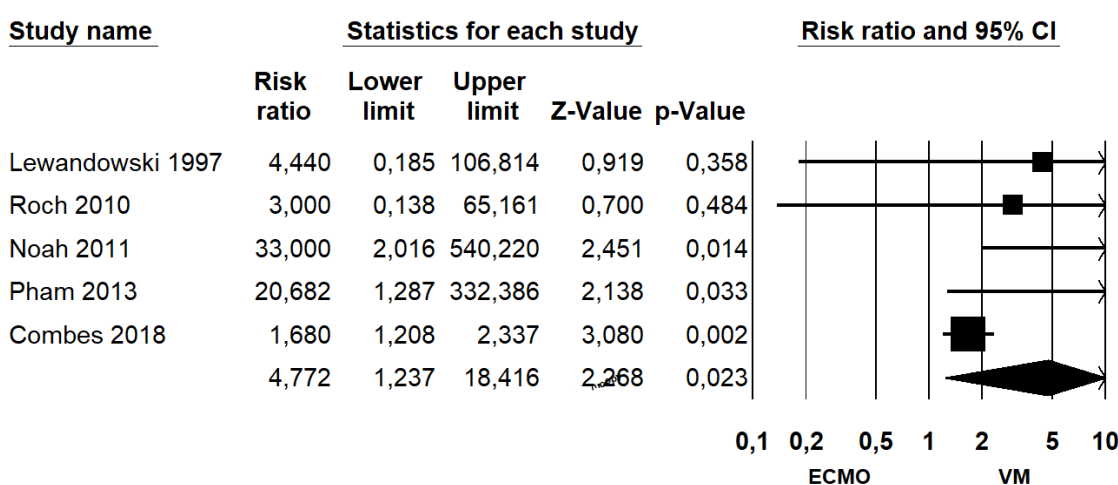


Figura 7. Análise agrupada do evento adverso sangramento.

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

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

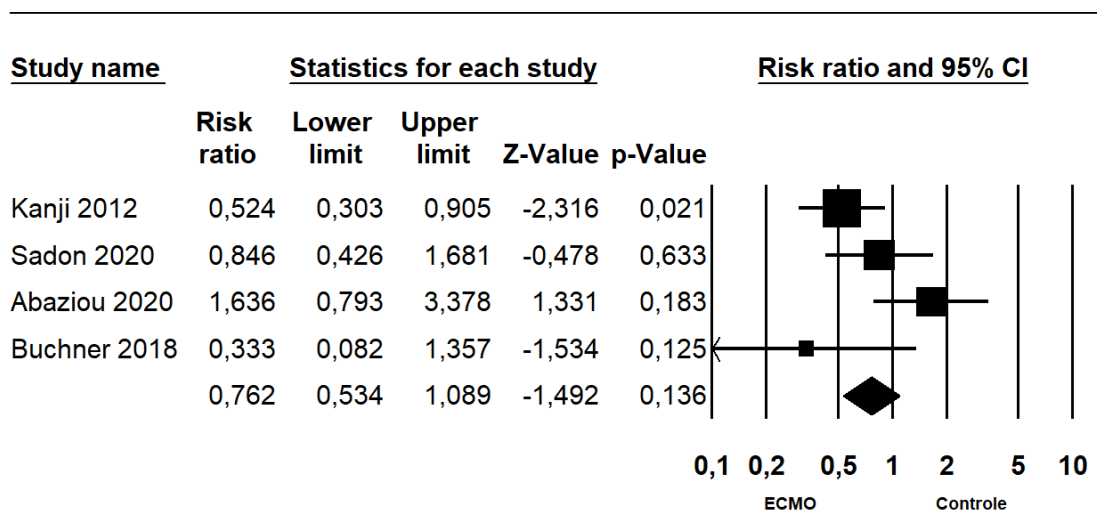


Figura 8. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de quatro estudos observacionais retrospectivos QUE AVALIARAM A MORTALIDADE na OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À um grupo controle.

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

CONCLUSÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Planejamento e alocação de recursos da ECMO

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

2. Designação de pessoal

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

3. Treinamento de pessoal e uso de ECMO

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

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

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

5. Transporte de pacientes recebendo ECMO

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

6. Desmame, decanulação e reabilitação da ECMO

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

7. Cuidados post mortem

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

8. Apoio ao pessoal

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

9. Considerações éticas

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

10. Garantia de qualidade e pesquisa colaborativa

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

CONCLUSÕES

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

16 APÊNDICE 4

Perguntas clínicas:

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

Métodos

Desenho de estudo

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

Critérios de elegibilidade

- Tipo de estudo

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

- Participantes elegíveis

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

- Desfechos

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

Fontes de dados

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

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

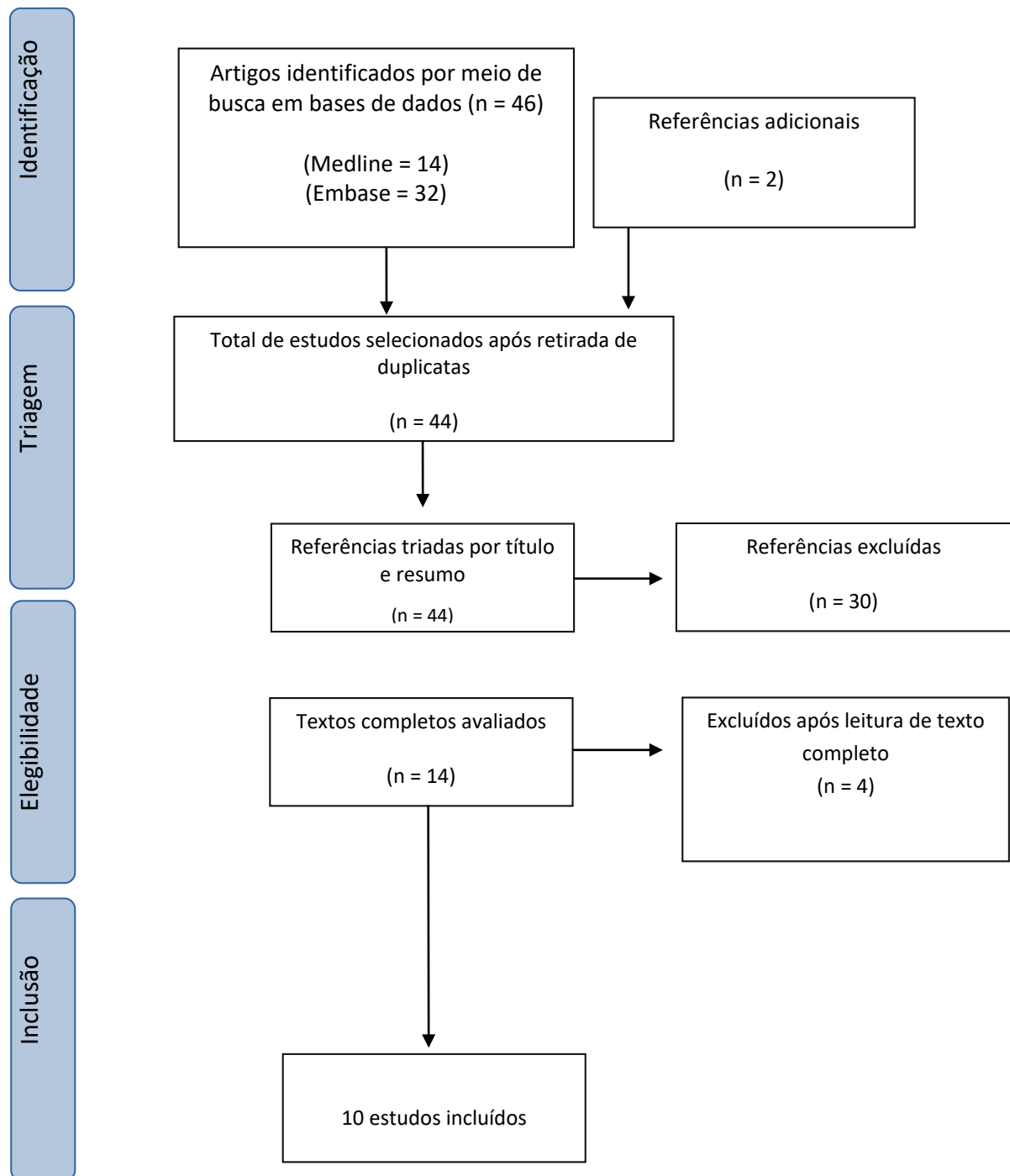
Tabela 7. Bases de dados pesquisadas, estratégias de busca realizadas e quantitativo de referências.

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

Resultados

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

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



Motivo de exclusão dos estudos

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

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

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

Descrição dos estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society., 2020 *Artigo completo no idioma Chinês	Consenso de expert	Recomendações de consenso sobre todos os tratamentos de alto risco, com base nas evidências atuais e na limitação de recursos em algumas áreas, com o objetivo de reduzir a transmissão hospitalar e otimizar o tratamento dos pacientes com pneumonia COVID-19.	Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação As recomendações do consenso são: (1) Prevenção e proteção padrão e isolamento do paciente; (2) Paciente deve usar a máscara durante o tratamento da cânula nasal de alto fluxo (HFNC); (3) Utilizar ventilador de membro duplo com filtros colocados nas saídas do ventilador ou trocador de calor e umidade (HME), ao invés de utilizar ventilador de membro único com HME colocado entre a porta de expiração e a máscara; evite usar a máscara com porta de expiração; (4) Colocação de filtro entre o reanimador e a máscara ou via aérea artificial; (5) Para pacientes com respiração espontânea, colocar máscara durante o exame broncoscópico; já para pacientes recebendo ventilação não invasiva, usar uma máscara especial com porta para o broncoscópio para realizar a broncoscopia; (6) Usar sedação e paráliticos durante a intubação, a pressão do manguito deve ser mantida entre 25-30 cmH ₂ O; (7) O cateter de sucção em linha é recomendado e pode ser usado por uma semana; (8) Recomenda-se o uso de circuitos com fio aquecido de dois membros e somente há necessidade de mudança se houver sujeira visível;	Alto (opinião de expert)

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendação para intubação

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

Explicações

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

Considerações finais e Recomendações

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

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

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

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

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

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

Minor criteria

Respiratory rate ≥ 30 breaths/min

PaO₂/FiO₂ ratio ≤ 250

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

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

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

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

Tempo de intubação e risco de intubação

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

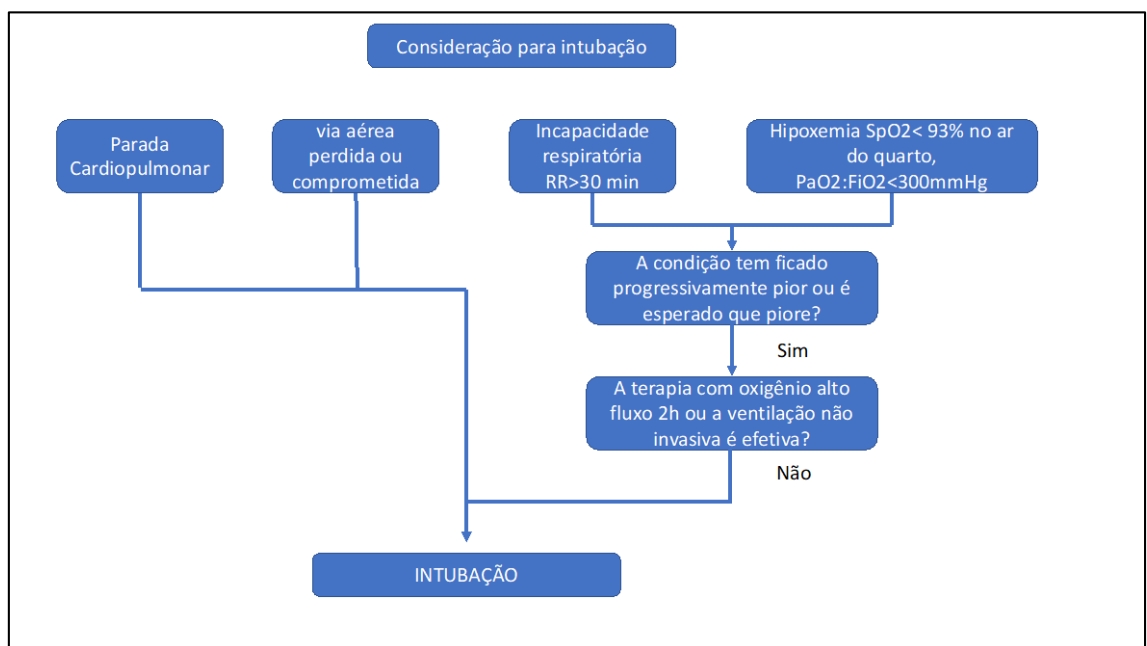
Segundo especialistas da Sociedade Chinesa de Anestesiologia a recomendação de prosseguir com intubação endotraqueal é para pacientes que não apresentam melhora no desconforto respiratório, taquipnéia (frequência respiratória superior a 30 por minuto) e oxigenação fraca (Pao_2 a Relação Fio_2 inferior a 150 mmHg) após 2 h de oxigenoterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva(92). No entanto, ainda não há evidências clínicas robustas que afirmem essa recomendação (99). Um estudo retrospectivo mostrou que a média de tempo para intubação desde o início da doença foi de 10,5 dias (Desvio padrão: 7 a 14 dias)(54).

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

Em Wuhan, o processo de tomada de decisão para intubação se baseia na **Figura 9** abaixo, retirada do estudo de Meng e colaboradores (99). Como síntese da interpretação da figura uma intubação não prematura, porém oportuna é a palavra-chave na tomada de decisão. Outros critérios como Spo_2 menor que 93% no ar ambiente e uma relação Pao_2/Fio_2 menor que 300 mmHg, para facilitar a preparação para a intubação com base na

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

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



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

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

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

positiva não invasiva não reduziu a taxa de intubação traqueal; 48 horas com ventilação não invasiva e ventilação minuto > 11 L/min foram fatores de risco independentes para falha do tratamento(102). Recomenda-se que pacientes com COVID-19 com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) sejam tratados com intubação traqueal o mais cedo possível após oxigenoterapia de alto fluxo nasal ou ventilação não invasiva por 2h(102).

Prevenção de infecção cruzada

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

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

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

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

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

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



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

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

Recomendação geral: Há duas opiniões diferentes sobre quando intubar os pacientes com COVID-19. A primeira é baseada em um consenso da Sociedade Chinesa de Anestesiologia que recomenda considerar intubação em caso de pacientes graves, com desconforto respiratório persistente (dificuldade respiratória, frequência respiratória $>30/\text{min}$, índice de oxigenação $<150 \text{ mmHg}$), e/ou hipoxemia, após oxigenoterapia padrão. Pacientes que persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas. A segunda é baseada na inferência de estudos prognósticos e na opinião clínica de clínicos em Wuhan que uma intubação não deve ser prematura, porém oportuna para a tomada de decisão. Outros critérios como $\text{Spo}_2 < 93\%$ no ar ambiente e uma relação $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2$ menor que 300 mmHg , podem colaborar para facilitar a preparação para a intubação com base na experiência de cuidar de pacientes críticos em Wuhan.

17 APÊNDICE 5

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

Metodologia

Desenho de estudo

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

Critérios de elegibilidade

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

Fontes de dados

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

Estratégias de busca

Bases Primárias

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

As buscas foram realizadas no dia 19 de março de 2020, por questão de pesquisa. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 7** abaixo.

Quadro 7: Estratégias de busca conduzidas nas bases de dados

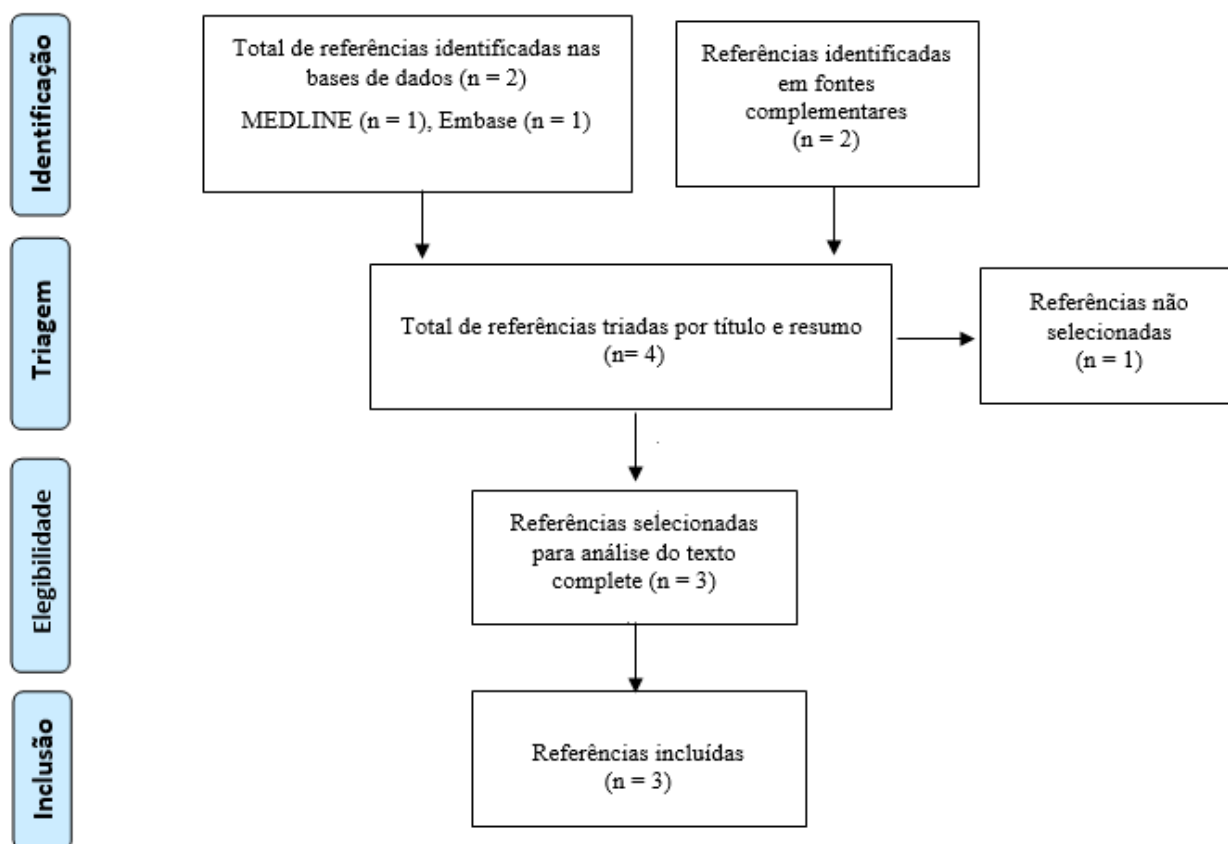
Base de dados (data da busca)	Estratégia de busca	Resultado (N), referências
Medline (19/03/2020)	("Ibuprofen"[Mesh] OR ibuprofen OR ibuprofen anvil OR alivium OR buscopan OR buscopan OR algiflex OR algireumatol OR nurofen OR spidlen OR ibuflex) AND ("novel coronavirus" OR covid-19 OR "covid 19" OR covid-19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

Resultados

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

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

Figura 11: Fluxograma de seleção dos artigos.



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

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

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

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

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

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

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

Tabela 11: Características dos estudos selecionados e principais resultados.

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

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

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Considerações finais e Recomendações

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

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

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

Recomendação

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

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

18 APÊNDICE 6

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

Estratégias de busca

Bases Eletrônicas

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

Quadro 8: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas

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

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

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

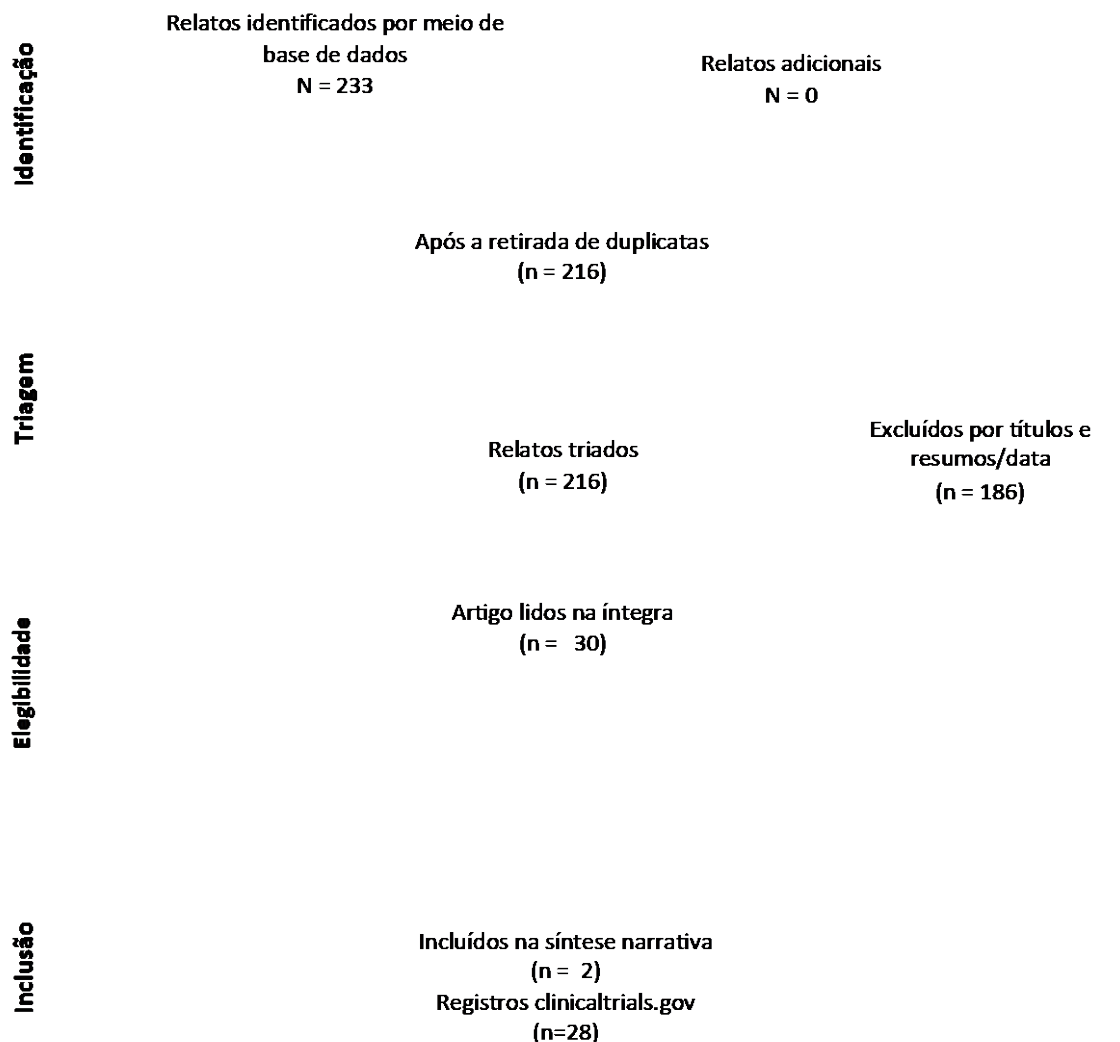
LILACS	#1 MH:"Coronavirus" OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses) #2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin)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

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

Resultados

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

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



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

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

Estudo	Chen 2020	Gautret 2020
Desenho	Ensaio clínico aberto randomizado (NCT04261517)	Ensaio clínico aberto não randomizado (EU ClinicalTrialsRegister 2020-000890-25)
População / Condição de interesse	- Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 > 18 anos de idade	- Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 > 12 anos de idade
Intervenção	- Hidroxiclороquina 400mg/1x dia por 5 dias (n = 15) - Tratamento padrão (n = 15)	- Hidroxiclороquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias (n = 20) - Hidroxiclороquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg 1x/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6) - Tratamento padrão (n = 16)
Financiamento	Público (Shanghai Public Health Clinical Center)	Público (governo Francês)
Ausência de detecção viral em swab de orofaringe por PCR	- Após 7 dias de tratamento: 86,7% (13/15) no grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 93,3% (14/15) no grupo controle (p > 0,05) - Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo	- Após 6 dias de tratamento: 70% do grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0,001) - Análise post-hoc: 100% do grupo hidroxiclороquina + azitromicina (n = 6) <i>versus</i> 57,1% no grupo hidroxiclороquina isolada <i>versus</i> 12,5% no grupo tratamento padrão.

Estudo	Chen 2020	Gautret 2020
Eventos adversos	- Grupo hidroxiclороquina: quatro eventos - Diarreia (n = 2) - Piora do quadro clínico com descontinuidade do tratamento (n= 1) - Aumento transitório de aspartatoaminotransferase (n=1) - Grupo controle: 3 eventos - Aumento da creatinina sérica (n=1) - Anemia (n=1) - Aumento transitório de aspartatoaminotransferase (n = 1).	Não avaliado
Tempo até a negatificação da carga viral (PCR)	- Grupo hidroxiclороquina: Mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) - Grupo controle: Mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4).	Não avaliado
Progressão radiológica	- Grupo hidroxiclороquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias. - Grupo controle: 46.7% apresentaram melhora radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.	Não avaliado

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

PCR: polymerasechainreaction (reação em cadeia da polimerase)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 12: Avaliação da Qualidade da evidência (GRADE)

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Mortalidade relacionada com COVID-19 seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.
Mortalidade geral seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

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

Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxiclороquina

Comparador: Tratamento convencional

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

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

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

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

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

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

Quadro 13: Características dos ensaios clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04307693	Recrutando	11 de março 2020/ maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (150)	Hidroxiclороquina	Lopinavir/ritonavir Nenhuma intervenção	Detecção/Carga viral Tempo para melhora clínica Tempo para morte, UTI ou ventilação mecânica Progressão para suplementação de O2 Eventos adversos	Asan Medical Center
NCT04318444	Ainda não recrutando	março 2020/março 2020	ECR	Participantes que possuíram contato domiciliar ou sem serviços hospitalares com pacientes com COVID-19 (1600)	Hidroxiclороquina	Placebo	Número de casos com infecção por COVID-19 Número de casos com sintomas de infecção por COVID-19	Columbia University
NCT04303507	Ainda não recrutando	abril 2020/abril 2021	ECR	Participantes sem diagnóstico prévio de COVID-19 (40000)	Hidroxiclороquina /Cloroquina	Placebo	Duração COVID-19 Número de casos assintomáticos Número de casos sintomáticos Gravidade de sintomas	University of Oxford
NCT04315896	Ainda não recrutando	23 março 2020/22 março 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e quadro respiratório grave	Hidroxiclороquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização	Sanofi

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
				(500)			Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos	
NCT04323631	Ainda não recrutando	março 2020/dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1116)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Número de participantes com infecção grave ou morte	Rambam Health Care Campus
NCT04318015	Ainda não recrutando	01 abril 2020/ 31 março 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de infecções sintomáticas Absentismo Complicações	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico / Sanofi
NCT04316377	Ainda não recrutando	março 2020/25 março 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19, hospitalizados e quadro respiratório grave (202)	Hidroxicloroquina	Tratamento usual	Mortalidade Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de UTI Detecção/Carga viral	University Hospital, Akershus
NCT04319900	Recrutando	5 março 2020/ 25 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina + Favipiravir	Favipiravir	Tempo para melhora dos sintomas	Beijing Chao Yang Hospital
NCT04321616	Ainda não recrutando	26 março 2020/novembro 2020	ECR	Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19	Hidroxicloroquina	Remdesivir Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Necessidade de UTI	Oslo University Hospital

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
				(700)			Necessidade de ventilação mecânica	
NCT04308668	Recrutando	17 março / maio 2020	ECR	Pacientes expostos a algum caso de COVID-19 (3000)	Hidroxiclороquina	Placebo	Número de participantes com COVID-19 Gravidade dos casos Hospitalização Mortalidade Descontinuação/Saída do estudo	University of Minnesota
NCT04321993	Ainda não recrutando	março 2020/ julho 2021	ECNR	Pacientes hospitalizados com COVID-19 e doença moderada/grave(1000)	Hidroxiclороquina	Lopinavir/ritonavir Baricitinib Sarilumab	Estado clínico Mortalidade Duração da doença	Nova Scotia Health Authority
ChiCTR2000030718	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)	Hidroxiclороquina	Nenhum tratamento	Mortalidade Gravidade de quadro respiratório Tempo para remissão Detecção/Carga viral Duração de suporte com O2	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR2000029988	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e quadro grave (80)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Duração de internação na UTI Duração de ventilação mecânica	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
ChiCTR2000029939 *	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade específica Duração da hospitalização	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)
ChiCTR2000029935 *	Recrutando	Não relatado	Ensaio clínico com braço único	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina	NA	Mortalidade específica	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)
ChiCTR2000029899 / ChiCTR2000029898	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Hidroxiclороquina	Cloroquina	Tempo para “cura” Mortalidade por todas as causas	PekingUniversityThird Hospital
ChiCTR2000029868	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxiclороquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	SPH SHANGHAI ZHONGXI PHARMACEUTICAL CO., LTD
ChiCTR2000029741	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (112)	Hidroxiclороquina	Lopinavir / Ritonavir	Duração da hospitalização Proporção de casos graves Mortalidade por todas as causas	Sun Yat-SenUniversity
ChiCTR2000029740	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (78)	Hidroxiclороquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	The First Hospital of Peking University

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
ChiCTR2000029559	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxicloroquina	Placebo	Deteção/Carga viral	Renmin Hospital of Wuhan University
ChiCTR2000029542	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (20)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração de internação na UTI Duração da hospitalização	Sun Yatsen Memorial Hospital of Sun Yatsen University
NCT04321278	Ainda não recrutando	23 março 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (440)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Número de dias sem ventilação mecânica	Hospital Israelita Albert Einstein
NCT04303299	Ainda não recrutando	15 março 2020/30 novembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)	Oseltamivir + Cloroquina	Diferentes combinações de Oseltamivir, Darunavir, Lopinavir e Faviparivir	Deteção/Carga viral Mortalidade Número de dias com ventilação mecânica	Rajavithi Hospital
NCT04322123	Ainda não recrutando	6 abril 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (630)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de intubação	Hospital do Coração

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04324463	Ainda não recrutando	1 abril 2020/30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1500)	Cloroquina + Azitromicina	Nenhuma intervenção	Admissão hospitalar ou morte Necessidade de ventilação mecânica ou morte	Population Health Research Institute
NCT04304053	Recrutando	18 março 2020/15 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (3040)	Hidroxicloroquina + Darunavir	Nenhuma intervenção	Incidência de casos de COVID-19 em contatos	Fundació Lluita Contra la SIDA
NCT04322396	Ainda não recrutando	1 abril 2020/31 outubro 2020	CR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (226)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Placebo	Estado clínico Mortalidade Duração da hospitalização	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network, Denmark
NCT04323527	Recrutando	23 março 2020/31 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (440)	Cloroquina (baixa dose)	Cloroquina (alta dose)	Mortalidade Duração da hospitalização Duração da ventilação mecânica	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

19 APÊNDICE 7

“Qual a eficácia e a segurança dos corticosteroides no tratamento de pacientes com pneumonia associada ao COVID-19?”

Estratégias de busca

Bases Primárias

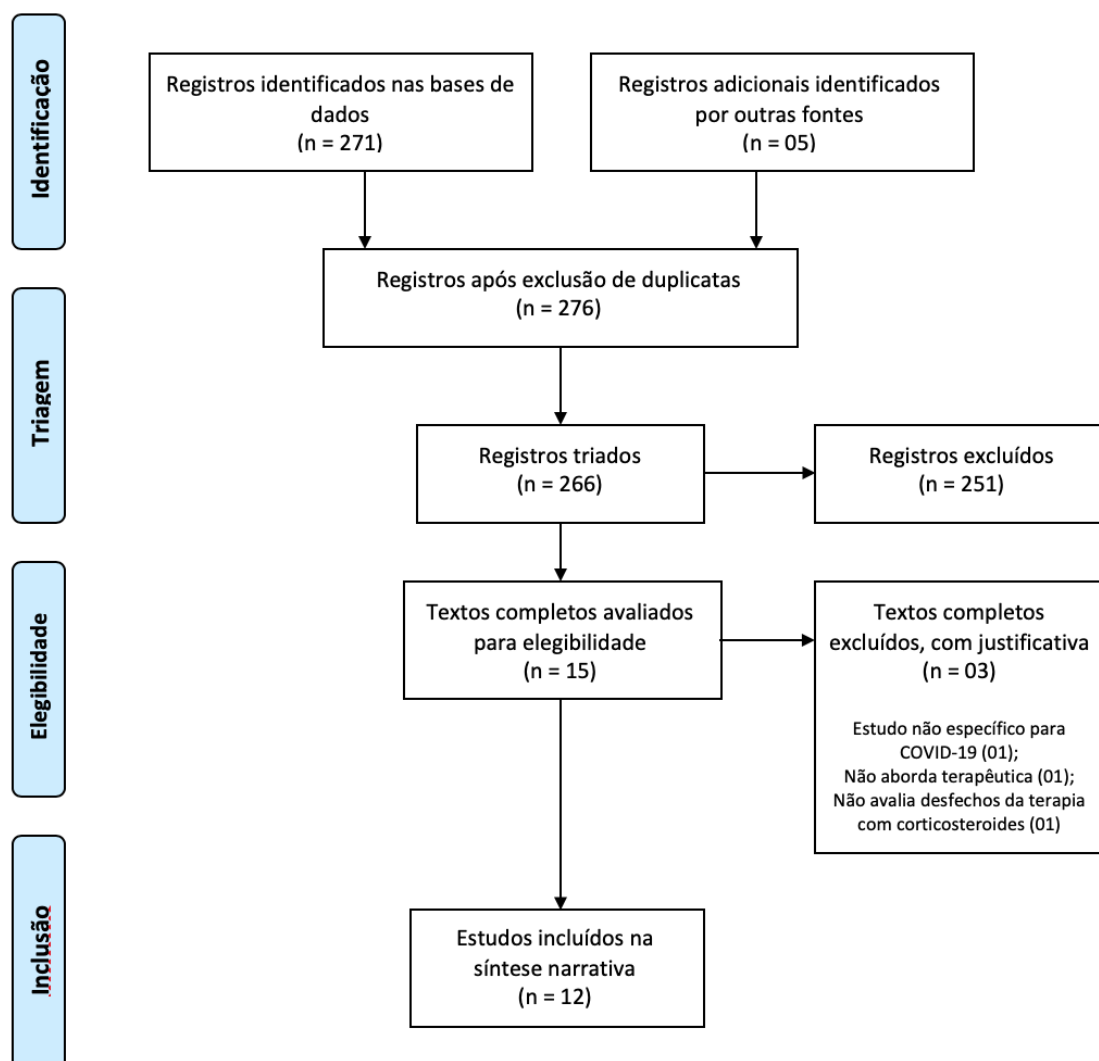
As estratégias de busca em cada base podem ser vistas no **Quadro 14**, a seguir.

Quadro 14. Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
Medline via Pubmed	(((((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)))) AND ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR corticosteroids OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR methylprednisolone OR corticoids OR cortisol OR Hydrocortisone OR prednisone OR prednisolone OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide) Data de busca: 18/03/2020
Embase	Embase (18/03/2020) ('corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'beclomethasone'/exp OR 'beclomethasone' OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide' OR 'corticosteroids'/exp OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'corticoids' OR 'cortisol'/exp OR 'cortisol') AND [embase]/lim AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim Data de busca: 18/03/2020

As buscas manuais e nas bases de dados retornaram um total de 276 estudos. Após a exclusão de duplicatas, 266 estudos foram avaliados pelos títulos e resumos, de modo que 15 permaneceram para leitura completa. Destes, 12 foram incluídos na síntese narrativa. O fluxo de seleção dos estudos está ilustrado na **Figura 13**.

Figura 13. Fluxograma de seleção da evidência.



A justificativa para exclusão dos estudos não contemplados nesta revisão pode ser vista no **Quadro 15**.

Quadro 15. Justificativas de exclusão dos estudos.

Estudo	Justificativa para exclusão
Arabi et al., 2020	Aborda o uso de corticosteroides em infecções respiratórias virais. Não apresenta dados específicos para COVID-19.
Fu et al., 2020 (112)	Não aborda terapêutica, apenas discute possíveis mecanismos de desenvolvimento da doença.
Wang et al., 2020 (113)	Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.

Dentre os estudos incluídos, dois eram estudos de coorte que avaliaram desfechos clínicos de pacientes com COVID-19 confirmada em diferentes hospitais da China (44,114); um era relato de caso sobre o tratamento de COVID-19 em paciente imunossuprimido(115); três eram séries de casos (53,54,116); duas eram recomendações da OMS e do CDC quanto ao manejo de pacientes com COVID-19 (117,118); e quatro eram comentários publicados em periódicos acerca do uso de corticosteroides em pneumonia por COVID-19 (119–122). A sumarização dos resultados pode ser vista no Quadro 19.

Ambas as coortes retrospectivas apresentaram qualidade metodológica moderada, sendo que as reduções ocorreram no critério de representatividade da amostra e comparabilidade da amostra. Os demais estudos, por serem relato de caso, série de casos, opinião de especialistas e recomendações baseadas em painel de especialistas, tiveram alto risco de viés (**Quadro 16**).

As evidências geradas a partir do corpo de evidências tiveram qualidade muito baixa, considerado que eram todos estudos observacionais com alto risco de viés (**Quadro 17**).

Quadro 16. Sumarização dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho de Estudo	População	Resultados	Risco de viés
Zhang et al., 2020 (122)	Comentário	Recomendações de atendimento nas Clínicas de febre em Wuhan, China	Glicocorticoides não são tratamento rotineiro. Em casos de emergência, como de SpO2 <90%, pode-se administrar 5 a 10 mg de dexametasona ou 40 - 80 mg de metilprednisolona EV antes da transferência a um hospital de referência.	Alto (opinião)
Huang et al., 2020 (54)	Série de casos	41 pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos entre 16/12/2019 a 02/01/2020 em Wuhan, China	O estudo descreveu características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, de tratamento e desfechos de pacientes com COVID-19, além de comparar características clínicas de pacientes internados ou não em UTI. Glicocorticoides não eram rotineiramente prescritos. Em caso de pneumonia adquirida na comunidade grave, os pacientes recebiam terapia combinada, incluindo a prescrição de metilprednisolona (40 a 120 mg/ dia). 9 pacientes (22%) utilizaram corticosteroides. Dentre eles: - Mais pacientes (6) foram internados em UTI (p=0,013) Comparados aos que não utilizaram corticosteroides: - Apresentavam valores de D-dímero e TGO mais altos (p=0,0016 e p=0,015, respectivamente) - Maior proporção de pacientes em uso de corticosteroides apresentou Troponina-I > 28 pg/ml (p=0,046), SDRA (p=0,0072), choque (p=0,0069), IRA (p=0,0069), CRRT (p=0,0069), infecção secundária (p=0,0070) e necessidade de suporte de oxigênio (p=0,017)	Alto (Série de casos)

Zhu et al., 2020 (115)	Relato de caso	Paciente submetido à transplante renal há 12 anos, em uso de tacrolimo, prednisona e micofenolato de mofetila, diagnosticado com COVID-19 em Wuhan, China	O paciente, oito dias após realizar uma visita em Wuhan, passou a apresentar fadiga, dispneia, dor e aperto no peito, náusea, perda de apetite, dor abdominal intermitente e tosse seca ocasional, tendo procurado uma clínica de febre quatro dias depois com a piora dos sintomas e surgimento de febre. Na clínica, o paciente apresentou redução nas contagens e porcentagens de linfócitos, aumento nas contagens de neutrófilos e monócitos, aumento de PCR e imagens de vidro fosco bilateralmente à TC de tórax. Os imunossupressores foram suspensos e iniciou-se umifenovir e moxifloxacina, além de ter sido feita coleta de amostra para RT-PCR. Após dois dias, o diagnóstico de COVID-19 foi confirmado. O paciente mantinha sintomatologia e apresentou perda ponderal de 10 kg, tendo sido internado em um leito de isolamento. Neste momento, apresentava-se subfebril e com sinais vitais estáveis, sem necessidade de suplementação de O₂. No segundo dia de internação, exames laboratoriais mostraram piora da função respiratória, tendo sido ofertado O₂; aumento de PCR; redução da contagem de linfócitos, aumento de citocinas inflamatórias e discreto aumento de proteína urinária. Exames para outras doenças virais e bacterianas foram negativas. Deste modo, manteve-se a suspensão dos imunossupressores e foram introduzidas metilprednisolona (40 mg/ dia, EV), IVIG, biapenem, pantoprazol e interferon-α. No quinto dia de internação, o paciente apresentou melhora da sintomatologia, embora a TC de tórax tenha mostrado aumento das lesões e o TGP estivesse elevado. Houve reintrodução do tacrolimo, em dose	Alto (relato de caso)
------------------------	----------------	--	---	-----------------------

			reduzida (50%) e iniciou-se ácido glicirrízico. No nono houve negativação do exame para SARS-CoV-2. Após melhora clínica progressiva, o paciente recebeu alta no 13º dia de internação. Os autores discutem a importância dos corticosteroides para o tratamento da inflamação local e que a metilprednisolona teve papel importante na recuperação do paciente. Entretanto, chamam atenção para os possíveis efeitos do uso prolongado, por inibição de imunidade antiviral, prejudicando a recuperação, além dos efeitos colaterais dos corticosteroides.	
Russel et al., 2020 (120)	Comentário (Recomendação)	Comentário sobre o uso de corticosteroides em manifestações respiratórias de COVID-19 e recomendações da OMS.	Os autores mencionam a recomendação da OMS de que corticosteroides não devem ser utilizados no tratamento de infecção respiratória aguda grave na suspeita de COVID-19, exceto se houver indicação por outras razões. São apresentadas evidências do uso de corticosteroides nas epidemias de SARS-CoV e MERS-CoV. Os autores citam estudos que suportam a recomendação e concluem que: Não existem dados clínicos que indiquem que o benefício observado em pacientes com infecções por VRS, influenza, SARS-CoV ou MERS-CoV seja devido ao uso de corticosteroides. Os dados observacionais sugerem que há um aumento de risco de mortalidade e infecções secundárias ne influenza, atraso no <i>clearance</i> viral de SARS-CoV e MERS-CoV e complicações do uso de corticosteroides em sobreviventes (diabetes e necrose avascular). Os efeitos desta classe de medicamentos na mortalidade em pacientes com choque séptico são modestos e pouco provavelmente podem ser generalizáveis para o contexto de insuficiência respiratória grave por SARS-	Alto (Opinião)

			CoV-2. Deste modo, o uso de corticosteroides pode causar mais danos do que benefícios nestas condições.	
Shang et al., 2020 (121)	Comentário (Recomendação)	Discussão sobre o uso de corticosteroides no tratamento de manifestações respiratórias de COVID-19, a partir da publicação de Russel et al., 2020. Apresenta recomendações de consenso de especialistas sobre o uso de corticosteroides	Os autores questionam a revisão apresentada no comentário de Russel et al., 2020 e apresentam sua opinião acerca do uso de corticosteroides no tratamento de infecções respiratórias com base na literatura disponível e em suas experiências. Quanto ao uso de corticosteroides, os autores sugerem seguir princípios básicos: - Ponderar, cuidadosamente, os benefícios e danos antes de prescrevê-los; - Usar corticosteroides com prudência em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2; - Em pacientes com hipoxemia por causas subjacentes ou que fazem uso crônico de corticosteroides, o uso adicional deve ser feito com cautela; - A dosagem deve ser baixa a moderada ($\leq 0,5 - 1$ mg/kg/ dia) de metilprednisolona ou equivalente e a duração deve ser inferior a 7 dias	Alto (Opinião de especialista)
Zhou et al., 2020 (116)	Carta ao editor com Série de casos	Carta ao editor sobre a experiência com os 15 primeiros pacientes com diagnóstico confirmados de COVID-19 entre 01 a 29 de janeiro de 2020 em Wuhan, China	Os primeiros 15 pacientes com diagnóstico de COVID 19 internados na UTI apresentavam pneumonia bilateral, hipoxemia e SDRA. Cerca de 93,3% apresentavam outras infecções, 53,3%, choque e 60%, prejuízo de função de múltiplos órgãos. Antes e após a admissão na UTI, os pacientes receberam antivirais e/ou antibióticos e oxigênio suplementar não invasivo, porém sem melhora da hipoxemia. Deste modo, iniciou-se terapia com corticosteroide (de acordo com protocolos chineses vigentes), tendo duração aproximada de 9,5 dias. Não foi observado benefício em redução de mortalidade (quando comparado a resultados de pacientes com MERS sem uso de corticoides). Pacientes com SDRA podem se beneficiar do uso de	Alto (Série de casos)

			corticosteroides pela inibição da tempestade inflamatória e promovendo maior tempo para controle de infecção. Após a introdução dos corticosteroides, o pacientes apresentaram: - Aumento significativo de SpO2 nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente); - Aumento nos valores da razão de PaO2 e FiO2 no dia 9 (p=0,034) - Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 (p=0,003 e p=0,035, respectivamente) - Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 (p=0,014) - Redução nos valores de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 (p=0,019, p=0,027 e p=0,047, respectivamente). Os autores sugerem que: - Os corticosteroides devem ser usados em casos de SDRA moderado a grave, sepse ou choque séptico; - Os corticosteroides devem ser utilizados em doses baixas e por curto período de tempo; - Deve ser feito monitoramento de EA e acompanhamento de 3 a 6 meses após a terapia para identificação de EA tardios	
Wu et al., 2020 (44)	Coorte retrospectiva	201 pacientes com pneumonia por COVID-19 hospitalizados em hospital de Wuhan, China.	Dentre os pacientes internados no hospital, 62 utilizaram corticoides. Destes, 19,3% não apresentavam SDRA. - Pacientes com SDRA eram menos prováveis de receber terapia antiviral (diferença = -14,4%, IC95%: (-26,0% a -2,9%), p=0,005) e mais prováveis de receberem metilprednisolona quando comparados a pacientes sem SDRA (diferença = 49,3%; IC95%: (36,4% a 62,1%), p<0,001). - Maior proporção de pacientes que foram tratados com metilprednisolona apresentavam escore de Índice de Pneumonia (grau I: 16,4%, grau II: 57,4%,	Moderado (representatividade da amostra e controle por confundidores - apenas análises univariadas e

			grau III: 16,4%, grau IV: 9,8%, grau V: 0) mais alto do que aqueles que não receberam (grau I: 36,3%, grau II: 51,1%, grau III: 8,9%, grau IV: 3,7%, grau V: 0), $p=0,01$. - O uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), $p=0,003$).	modelos de Cox bivariados)
OMS, 2020 (117)	Recomendação	Recomendação interina de 13 de março de 2020 sobre o manejo clínico de infecção respiratória aguda grave com suspeita de COVID-19.	A OMS recomenda que a administração de corticosteroides rotineira deve ser evitada a menos que sejam indicados por outras razões, como exacerbação de asma ou DPOC e choque séptico. A avaliação de risco/ benefício deve ser feita individualmente. A equipe médica deve balancear a potencial redução de mortalidade com o potencial atraso no <i>clearance</i> viral do trato respiratório, como ocorreu no caso das infecções por MERS-CoV. Caso os corticosteroides sejam prescritos, deve-se monitorar o paciente por EA, sobretudo, mas não somente, hiperglicemia, hipocalemia e hipernatremia. Gestantes: Para mulheres com risco de parto prematuro, a OMS recomenda administração de corticosteroides da 24 a 34 semana de gestação quando não houver evidências de infecção e cuidados adequados durante ao parto e ao recém nascido estão disponíveis. No caso de COVID-19 leve, os benefícios clínicos dos corticosteroides no período ante natal podem superar os riscos de potenciais dados à mãe. Nestes casos, deve-se discutir com a mulher os potenciais riscos e benefícios a ela e ao neonato pré termo. Ademais, a OMS está priorizando estudos clínicos de eficácia e segurança dos corticosteroides.	Alto (painel de especialistas)

Guan et al., 2020 (53)	Série de casos	1099/7736 (14,2%) pacientes hospitalizados em 552 locais na China, em janeiro de 2020	O desfecho primário foi avaliar a proporção de pacientes que necessitaram de internação em UTI, ventilação mecânica invasiva ou que evoluíram a óbito. 18,6% dos pacientes receberam glicocorticoides, dos quais maior proporção apresentou formas mais graves da doença do que não graves (44,5% e 13,7%, respectivamente). Dos pacientes que receberam glicocorticoides, 16,2% foram admitidos em UTI, 8,3% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 2,5% faleceram. O estudo não forneceu os dados de quem não recebeu glicocorticoides.	Alto (série de casos)
CDC, 2020 (118)	Recomendação	Guia clínico interino para tratamento de pacientes com COVID-19 confirmado	O uso de corticosteroides deve ser evitado, considerando o potencial aumento do <i>clearance</i> viral de vias aéreas, como observado nas infecções por MERS-CoV, a menos que indicado por outras razões, como exacerbação de DOPC ou choque séptico, como recomendado pela diretriz <i>SurvivingSepsis</i> .	Alto (painel de especialistas)
Mehta et al., 2020 (119)	Comunicação	Comunicação sobre a tempestade de citocinas e imunossupressão	Os autores chamam atenção para as crescentes evidências de que parte dos pacientes com COVID-19 apresentam a chamada “tempestade de citocinas”, resultando em um estado de hiperinflamação, no qual o uso de imunossupressores pode ser benéfico em termos de redução de mortalidade. Deste modo, os autores sugerem que os pacientes com COVID-19 grave devem ser avaliados quanto à presença deste estado hiperinflamatório e referem que esteroides, imunoglobulinas, inibidores de JAK e inibidores seletivos de citocina compõem o arsenal de opções terapêuticas.	Alto (Opinião de especialistas)

Legenda: CRR, Terapia Renal Substitutiva Contínua; DM, Diferença Média; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; EA, Evento Adverso; EV, Endovenoso; IIQ, Intervalo Interquartil; IRA, insuficiência renal aguda; IVIG, Imunoglobulina Intravenosa; MERS-CoV, *MiddleEastRespiratorySyndromeCoronavirus*; O2, Oxigênio; OMS, Organização Mundial da Saúde; PCR, Proteína

Shang et al., 2020 (114)	Coorte retrospectiva	416 pacientes hospitalizados por COVID-19 em 14 centros da Província de Hubei, China	O estudo teve como objetivo avaliar características clínicas e desfechos de tratamento de 416 pacientes com COVID-19. Os autores apresentaram, particularmente, dados sobre o uso de corticosteroides nestes pacientes. Os 416 pacientes foram divididos em três grupos: sobreviventes comuns (SCo - doença leve a moderada, n=226), sobreviventes críticos (SCr - doença grave e crítica, n=139) e óbitos (O, n=51). Nos grupos de SCo, SCr e O, 34%, 55% e 84%, respectivamente, utilizaram corticosteroides. Comparando por grupo e por status de uso de corticosteroides: Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, $p < 0,05$. Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, $p < 0,05$. Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(média(IIQ)): 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, $p > 0,05$. Comparando entre os grupos: Uso de corticosteroides Dose mg/ dia [(mediana (IIQ)): SCo: 40,0 (34,2 a 40,0); SCr: 38,7 (29,7 a 46,2); O: 65,0 (40,0 a 80,0); $p < 0,05$ para SCo vs. O e SCr vs. O.	Moderado (NOS Scale) – representatividade e comparabilidade da amostra.
--------------------------	----------------------	--	---	---

			Período de tratamento (dias) [(mediana (IIQ)): SCo: 6,0 (4,0 a 9,0); SCr: 8,0 (5,5 a 11,0); O: 7,0 (4,0 a 9,5); $p < 0,05$ para SCo vs. SCr. Dias de corticosteroides Dias [(mediana (IIQ)): SCo: 2,0 (1,0 a 4,0); SCr: 2,0 (1,0 a 4,0); O: 6,5 (1,0 a 11,0); $p < 0,05$ para SCo v. O e SCr vs. O. Pacientes que sobreviveram a COVID-19 leve a moderado que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos e nas proporções e linfócitos. Houve redução na proporção de neutrófilos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes que sobreviveram a COVID-19 grave que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós tratamento no grupo que não recebeu corticosteroides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento	
--	--	--	---	--

C Reativa; SARS-CoV, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*; SRDA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; SpO2, Saturação de Oxigênio; TC, Tomografia Computadorizada; TGO, Transaminase Glutâmico Oxalacética; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; VM, Ventilação Mecânica; VRS, Vírus Respiratório Sincial.

Quadro 17. Avaliação da qualidade global da evidência pela ferramenta GRADE.

Avaliaçãoda qualidade							Impacto	Qualidade global	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Melhora de quadro respiratório									
2	estudo observacional	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por COVID-19 apresentaram: - Aumento significativo de SpO2 nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente); - Aumento nos valores da razão de PaO2 e FiO2 no dia 9 (p=0,034) Em série de casos com 1099 pacientes com COVID-19, 8,3% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica após o início da terapia com corticosteroides	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Alteração em exames laboratoriais

2	estudo observacional	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por COVID-19 apresentaram: - Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 ($p=0,003$ e $p=0,035$, respectivamente) - Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 ($p=0,014$) - Redução nos valores de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 ($p=0,019$, $p=0,027$ e $p=0,047$, respectivamente). Pacientes que sobreviveram a COVID-19 leve a moderado que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos e nas proporções e linfócitos. Houve redução na proporção de neutrófilos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes que sobreviveram a COVID-19 grave que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós tratamento no grupo que não recebeu corticosteroides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------------	---------

Mortalidade

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	estudo observacional	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	Em série de casos com 201 pacientes com COVID-19, 62% receberam corticosteroides. Neste estudo, o uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), p=0,003). Em série de casos com 1099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 2,5% evoluíram a óbito. Em coorte retrospectiva com 416 pacientes internados por COVID-19, 51 faleceram. Destes, 84% receberam corticosteroides.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Admissão em UTI

1	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Em série de casos com 1099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 16,2% foram internados em UTI.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	---------------------	---------

Tempo de Internação Hospitalar

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Em coorte de 416 pacientes com COVID-19, observou-se que: Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, $p < 0,05$. Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, $p < 0,05$. Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(média(IIQ)): 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, $p > 0,05$.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Legenda: a. Alto risco de viés (série de casos); b. Moderado risco de viés (NOS-Scale). HR, HazardRatio, IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; IIQ, Intervalo Interquartil; PaO2, Pressão parcial de Oxigênio; FiO2, fração inspirada de O2; PCR, Proteína C Reativa; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório; SpO2, Saturação de Oxigênio; UTI, Unidade de Terapia Intensiva

20 APÊNDICE 8

Qual a eficácia e a segurança de antivirais em pessoas com COVID-19?

Estratégias de busca

Bases Primárias

As buscas foram realizadas no dia 19 de março de 2020 e atualizadas no dia 23 de março de 2019, devido a rápida capacidade de atualização em COVID-19 neste momento. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 18** abaixo.

Quadro 18: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas

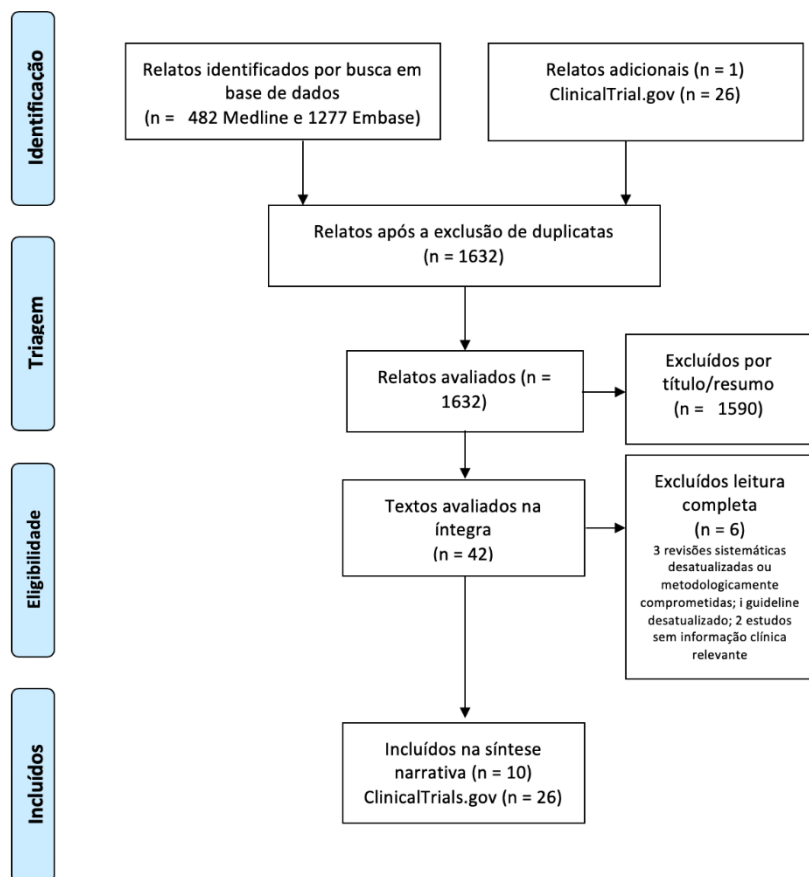
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR anti-retroviral agent OR antiretroviral agent OR "Anti-Retroviral Agents" [Pharmacological Action] OR "CCR5 Receptor Antagonists"[Mesh] OR CCR5 Receptor Antagonists OR "HIV Fusion Inhibitors"[Mesh] OR fusion inhibitor OR "HIV Integrase Inhibitors"[Mesh] OR Integrase Inhibitors OR "HIV Protease Inhibitors"[Mesh] OR Protease Inhibitors OR "Lopinavir"[Mesh] OR "lopinavir-ritonavir drug combination" [Supplementary Concept] OR "Ritonavir"[Mesh] OR "favipiravir" [Supplementary Concept] OR lopinavir OR ritonavir OR favipiravir OR "Antiviral Agents"[Mesh] OR "Oseltamivir"[Mesh] OR antiviral OR antiviral agent OR oseltamivir)) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))	482
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim AND (('antiretrovirus agent'/exp OR 'antiretrovirus agent' OR 'antiretoviral agent' OR 'anti-retroviral agent'/exp OR 'anti-retroviral agent' OR 'chemokine receptor ccr5 antagonist'/exp OR 'chemokine receptor ccr5 antagonist' OR 'ccr5 receptor antagonist'/exp OR 'ccr5 receptor	1277

	antagonists' OR 'human immunodeficiency virus fusion inhibitor'/exp OR 'human immunodeficiency virus fusion inhibitor' OR 'hiv fusion inhibitors'/exp OR 'hiv fusion inhibitors' OR 'hiv integrase inhibitors'/exp OR 'hiv integrase inhibitors' OR 'integrase inhibitor'/exp OR 'integrase inhibitor' OR 'hiv protease inhibitors'/exp OR 'hiv protease inhibitors' OR 'human immunodeficiency virus proteinase inhibitor'/exp OR 'human immunodeficiency virus proteinase inhibitor' OR 'lopinavir'/exp OR 'lopinavir' OR 'lopinavir plus ritonavir'/exp OR 'lopinavir plus ritonavir' OR 'ritonavir'/exp OR 'ritonavir' OR 'favipiravir'/exp OR 'favipiravir' OR 'antivirus agent'/exp OR 'antiviral' OR 'oseltamivir'/exp OR 'oseltamivir' OR 'antiviral agent' OR 'antivirus agent') AND [embase]/lim	
Clinicaltrials.gov	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus	26

Resultados

Foram recuperadas 1785 por meio das estratégias de busca detalhadas acima. Adicionalmente, uma referência foi incluída manualmente (123), durante uma busca para validação no Google Acadêmico. Sendo assim, após a exclusão de duplicatas, 1632 relatos foram avaliados quanto à inclusão, por meio da leitura de títulos resumos. Nesta etapa, 1590 referências foram excluídas, restando 42 a serem avaliadas por meio de leitura completa. Após a leitura completa, seis relatos foram excluídos. Os detalhes sobre a exclusão estão exibidos no **Quadro 19**. Dessa forma, 36 relatos foram selecionados, sendo 10 publicações originais (123–132) e 26 registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov). O processo detalhado de seleção é exibido na **Figura 14**.

Figura 14: Fluxograma PRISMA de seleção das evidências



Quadro 19: Motivos de exclusão para os estudos que foram lidos na íntegra

Estudo	Motivo
Al-Tawfiq et al., 2020 (133)	Carta ao editor. Não há nenhum relato de caso clínico ou estudo in vitro específico para SARS-CoV-2.
Chan et al., 2020 (134)	Revisão narrativa da literatura, na qual os autores discutem várias características clínicas e tratamentos para COVID-19. No entanto, os relatos são baseados em estudos pivotais e essencialmente teóricos, sem intervenção em humanos. Existe também um grande foco em medicina tradicional chinesa, a qual não é o foco do presente documento.
Jin et al., 2020 (135)	Apesar de seu um guideline completo e metodologicamente razoável, em relação aos antivirais não traz muita informação. Agora já existem estudos em humanos, inclusive ECR, que respaldam melhor a utilização, mas não entraram neste guideline.
Yao et al., 2020 (136)	Revisão sistemática defasada, devido a novas publicações, inclusive ECR. Todas os estudos recuperados por estes autores vieram na nossa busca. No entanto, diferentemente deles, nós decidimos excluir um estudo puramente teórico falando sobre opções terapêuticas.

Estudo	Motivo
Yasri et al., 2020 (137)	Estudo de predição de dose de lopinavir / ritonavir. O estudo de baseia no peso molecular do SARS-CoV-2 para estimar a dosagem necessária da droga combinada. Este estudo não apresenta resultados in vitro e clínicos.
Zhang et al., 2020 (138)	Não é uma revisão sistemática, apesar de se intitular. Não incluiu os mais recentes estudos, inclusive um ECR. Fala de diversas terapias potenciais, inclusive de antivirais, mas com base no potencial das drogas nas epidemias passadas de SARS e MERS.

Caracterização dos Estudos Avaliados por comparação

Maiores detalhes sobre os estudos incluídos podem ser visualizados no **Quadro 20** a seguir. Dentre os estudos encontrados, um era um ensaio clínico randomizado (124), outro uma coorte retrospectiva (125) e oito eram séries ou relatos de caso (123,126–132).

Quadro 20: Principais características dos estudos, participantes, resultados e avaliação da qualidade metodológica.

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
Cao et al., 2020	Ensaio clínico randomizado paralelo aberto (open-label)	199 pacientes, mediana de idade de 58 anos e 60,3% sexo masculino com pneumonia por COVID-19. 99 foram randomizados para lopinavir/ritonavir (LR) associado a cuidados padrão e 100 para cuidados padrão por 14 dias. Seguimento até 28 dias. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança de LR para tratamento de pacientes com COVID-19	Lopinavir/ ritonavir (400 mg/ 100 mg) associado aos cuidados padrão	Cuidados padrão: suplementação de oxigênio, ventilação não invasiva e invasiva, antibiótico agentes, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Aplicados se necessário.	Não houve nenhuma diferença em características clínico-demográficas basais. 33,0% e 35,7% dos pacientes que receberam LR e cuidados padrão receberam corticosteroides, respectivamente. Tempo até a melhora clínica HR = 1,31; 95% IC 0,95; 1,85; p = 0,09; Tempo até a deterioração HR = 1,01; 95% IC 0,76; 1,34. Mortalidade LR vs. padrão: 19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8%; (95% IC -17,3; 5,7). Estadia em UTI (mediana, dias) LR vs. padrão: 6 vs. 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0); Tempo desde a randomização à alta (mediana, dias)	Moderado (É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas. Ademais, inicialmente havia maior carga viral nos pacientes do grupo LR, o que pode ter dificultado os resultados de

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
					LR vs. padrão: 12 vs. 14; diferença, 1 dia; (95% CI, 0; 3.); % de melhora clínica aos 14 dias, mediana LR vs. padrão: 45,5% vs. 30,0%; diferença, 15,5%; (95% CI, 2,2; 28,8). Carga viral aos 14 dias (log₁₀ cópias/mL (DP)) LR vs. padrão: 4,4±2,0 vs. 3,7±2,1). % Pacientes com RNA SARS-CoV-2 LR vs. Padrão: dia 5, 34,5% vs. 32,9%; dia 10, 50,0% vs. 48,6%; dia 14, 55,2% vs. 57,1%; dia 21, 58,6% vs. 58,6%; e dia 28, 60,3% vs. 58,6%. Evento adverso grau III ou IV, LR vs. padrão, N (%) Qualquer: 20 (21,1) vs. 11 (11,1); Linfopenia: 12 (12,6) vs. 5 (5,1); Evento grave: 17 (17,9) vs. 31 (31,3); falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) vs. 27 (27,3);	redução da carga viral)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
					dano renal agudo: 2 (2,1) vs. 5 (5,1); Infecção secundária: 1(1,1) vs. 6 (6,1)	
Deng et al., 2020	Coorte retrospectiva	33 pacientes (média de idade 44,56 (DP 15,73), 52% sexo masculino) com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR. Estes pacientes estavam com pneumonia, mas sem apoio ventilatório invasivo ou não invasivo. Estudo conduzido no The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. Objetivo: avaliar a eficácia do Umifenovir (arbidol) + LR vs. LR em pacientes com pneumonia por COVID-19. OS tratamentos foram aplicados por 5-21	Umifenovir (arbidol) 200 mg/ a cada 8h + LR (400 mg/ 100 mg) a cada 12 horas	LR (400 mg/ 100 mg) a cada 12 horas	As características basais foram bem balanceadas entre os grupos avaliados, exceto pela utilização de corticoides, a qual foi superior no grupo monoterapia (41,2% vs. 6,2%) p=0,04. Os autores não discutem essa diferença e nem mesmo ajustam os resultados univariados por essa variável. Carga viral zerada em sete dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 12 (75) vs. 6 (35); p<0,05 Carga viral zerada em 14 dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 15 (94) vs. 9 (53); p<0,05 Melhora da pneumonia por TC de tórax, N(%); UMI + LR vs. LR: 11 (69) vs. 5 (29);	Alto risco (NOS SCALE: Amostra não representativa; Desequilíbrio basal referente a utilização de Corticoide nos grupos avaliados, o que sugere uma heterogeneidade não discutida pelos autores; Natureza retrospectiva; Falta de correção por confundidores).

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		dias acompanhados de medidas de suporte.				
Han et al., 2020	Relato de caso	um paciente de 47 anos, do sexo masculino, com hipertensão e diabetes grau 2, fumante desde os 27 anos de idade, que testou positivo para SARS-CoV-2 e foi tratado no People's Hospital in Wuwei. Objetivo: relatar a evolução clínica do paciente com a aplicação de um regime multi-intervenção	Inicialmente: interferon alfa e metilprednisolona (doses não informadas). Posteriormente, foi transferido de hospital, por conta da exacerbação de sintomas e dispneia. Neste segundo momento recebeu: lopinavir e ritonavir (800/200 mg por dia), metilprednisolona (40 mg por dia), interferon alfa - 2b humano recombinante (10 milhões UI diariamente), cloridrato de	NA	No dia três a metilprednisolona foi reduzida para 20 mg/dia e retirada no dia 5. Ademais, a oxigenação foi retirada no dia 8. após resultados negativos para SARS-CoV-2 subsequentes nos dias 6 e 7, e melhora nas lesões pulmonares, o paciente teve alta no dia 10.	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
			ambroxol (60 mg por dia) e cloridrato de moxifloxacina (0,4 g por dia)			
Holshue et al., 2020	Relato de caso	Homem de 35 anos de idade que havia voltado de Wuhan, China e apresentava sintomas de tosse e febre subjetivos. Além um uma hipertrigliceridemia, o paciente não apresentava outras comorbidades e não era fumante. Posteriormente o paciente foi detectado com SARS-CoV-2 e	O paciente recebeu ondansetrona para náusea, 650 mg de paracetamol a cada 4h para febre, 600 mg de ibuprofeno a cada 6h e 600 mg deguaifenesina, para a tosse seca, nos primeiros seis dias de admissão. No dia seis o paciente começou a receber	NA	A vancomicina e a cefepima puderam ser descontinuadas até o dia 8, um dia após a introdução de remdesivir. No dia 8 (12 dias de doença), a condição clínica do paciente melhorou. A suplementação de oxigênio foi descontinuada e as imagens pulmonares normalizaram. O apetite melhorou e ele estava assintomático, apesar de pouca rinorreia e tosse seca. O estudo não fala qual a evolução a partir daqui.	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		transferido para uma ala isolada no Providence Regional Medical Center. Objetivo: descrever o primeiro caso de COVID-19 dos EUA.	suplementação de oxigênio por cânula nasal e como apresentou-se com pneumonia adquirida no hospital, recebeu também vancomicina (1750 mg de ataque + 1 g a cada 8h) e cefepima a cada 8h iv. No dia 7 começou com uso compassivo de remdesivir.			
Kujawski et al., 2020	Série de casos	Serie de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21-68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Destes	Apenas descreveremos os casos com uso de remdesivir. O estudo não menciona a dose utilizada.	NA	Remdesivir foi descontinuado após melhora do quadro respiratório. O estudo não fornece parâmetros clínicos para essa decisão. Eventos adversos que apareceram após o uso de remdesivir: Caso 1: náusea, gastroparese; níveis	Alto (Série de casos)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4-10 dias. Objetivo: Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA.	Caso 1: Remdesivir; vancomicina e cefepima para pneumonia adquirida no hospital; cápsulas de benzonatato; paracetamol; ibuprofeno; dextrometorfano; guaifenesina, ondansetrona e lorazepam. Caso 2: Remdesivir; ceftriaxona e azitromicina para pneumonia adquirida na comunidade; metilprednisolona 40 mg iv; prednisona 40 mg oral, por exacerbação de DPOC; furosemda;		elevados de aminotransferases; Caso 2: Náusea leve e desconforto abdominal no início da infusão, níveis elevados de aminotransferases; Caso 3: diarreia, hematêmese e níveis elevados de aminotransferases	

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
			e nistatina para candidíase oral. Caso 3: remdesivir; metronidazol para giardíase e <i>costridioidesdifficili</i>; Oseltamivir (empírico para COVID-19); furosemida (piora de hipóxia)			
Lim et al., 2020	Relato de caso	Homem de 54 anos, sem nenhuma comorbidade maior, relatando não ser fumante e nem alcoolista. Ele desenvolveu febre e tosse seca entre os dias 5 e 7 de doença e foi posteriormente confirmado para COVID-19. Objetivo: Relatar as características clínicas	De acordo com o estudo, o paciente recebeu LR 200/50 mg duas vezes ao dia, a partir do dia 10 de doença (oitavo dia de admissão hospitalar). Esse paciente também recebeu ceftriaxona dos dias 3-11;	NA	Conforme os autores, no dia seguinte à administração de LR a carga viral reduziu drasticamente e, nos dias subsequentes ela zerou. Devido ao uso de demais terapias e também ao estágio avançado da doença (10 dia), os autores concluem que a redução da carga viral pode ter resultado da evolução natural da doença ao invés do uso de LR.	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		e de tratamento do primeiro caso de transmissão terciária de COVID-19 na Coreia do sul.	tazobactam e levofloxacina dos dias 14 a 18; azitromicina entre os dias 8 a 10; e peramivir no dia 5.			
Lui et al., 2020	Série de casos	10 pacientes, com mediana de idade de 42 (34-50), 60% do sexo feminino, a maioria com sintomas de tosse seca e febre. Estes pacientes foram conformados para COVID-19 no Hospital Xixi na China. O tempo mediano de acompanhamento foi de 13 (4-17) dias. Objetivo: Avaliar as informações epidemiológicas, clínicas e terapêuticas	Todos os 10 pacientes receberam lopinavir 400 mg 2x/dia; 9/10 receberam adicionalmente INF alfa2b; 2 receberam antibióticos; três receberam glicocorticoides; 5 recebem imunoglobulina; 9 receberam oxigênio por cânula nasal. O	NA	O estudo não deixa claro em que tempo e quais os desfechos relacionados à terapia antiviral, mas assume que houve melhora relacionada ao uso de lopinavir (alta, redução de carga viral, melhora nos exames de imagem TC). 5 pacientes apresentaram sintomas gástricos e 7 apresentaram hipocalemia.	Alto (série de casos)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		de 10 pacientes com COVID-19	tratamento com lopinavir iniciou-se numa mediana de 5 dias após o início dos sintomas (IQR 3-6).			
Wang et al., 2020	Série de casos	Quatro pacientes (média de idade de 44,2 anos e 75% do sexo masculino) com confirmação de COVID-19 por RT-PCR. Destes, dois apresentavam casos leve e outros dois apresentavam casos graves. Objetivo: Avaliar as características clínicas de quatro casos de COVID-19 no Shanghai Public Health Clinical	Todos os 04 pacientes receberam LR (400 mg/100 mg 2x dia); Arbidol (umifenovir) 200 mg 3x/dia; e cápsulas de Shufengjiedu (medicina tradicional chinesa). Esse tratamento durou de 6 a 15 dias. Adicionalmente, todos os pacientes	NA	Dois pacientes tiveram alta com carga viral zerada (6 e 8 dias desde a admissão). Um outro paciente teve carga viral zerada, mas aguarda a confirmação internado (11 dias desde a admissão). Um quarto paciente ainda encontra-se internado e ainda recebe ventilação (14 dias desde admissão).	Alto (série de casos)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		Center, Shanghai, China.	receberam oxigênio por cânula nasal e tratamento com antibioticoterapia. Um paciente grave recebeu ventilação mecânica invasiva e imunoglobulina.			
Zhongliang Wang et al, 2020	Série de casos	67 pacientes (mediana de idade de 42 (IQR 35-62) anos e 54% mulheres) com confirmação de COVID-19 no Union hospital in Wuhan, China. A maioria apresentava sintomas de tosse, febre e fadiga na admissão. Objetivo: descrever as características clínicas e terapêuticas de 67 pacientes com COVID-19, por meio da revisão de	A maioria dos pacientes (66 (98,5%) recebeu terapia antiviral e antibióticos. 36 (53,7%) pacientes receberam arbidol (Umifenovir), desde o início da admissão na dose de 400 mg tid. A duração média de tratamento com arbidol foi de 9 dias.	NA	Em aproximadamente 19 dias de seguimento (estudo apenas cita as datas de início e fim), 18 (16,9%) dos pacientes tiveram alta e 5 morreram (7,5% de taxa de mortalidade). 12/36 (33%) dos pacientes que receberam arbidol tiveram alta <i>versus</i> 6/31 (19%) nos pacientes não tratados com arbidol. Não houve mortes no grupos arbidol.	Alto (serie de casos). Apesar do estudo se intitular como coorte, ele não apresenta características de coorte. O seguimento não foi planejado, não houve cálculo amostral, não houve planejamento de ajuste por confundidores; as comparações

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		prontuários médicos, relatos da enfermagem e pareceres de resultado de TC de tórax.				não foram previamente estabelecidas. Um viés adicional é a natureza retrospectiva).
Young et al., 2020	Série de casos	18 pacientes (mediana de idade de 45 (31-73) anos e 50% mulheres) com confirmação de COVID-19, em quatro hospitais de Cingapura. Os principais sintomas eram febre, tosse e garganta irritada. Objetivo: descrever as características epidemiológicas, clínicas, de tratamento e os	Todos os pacientes receberam suplementação de oxigênio em caso de saturação abaixo de 92%. Pacientes com suspeita de pneumonia adquirida na comunidade receberam antibióticos e oseltamivir. LR (200/100 mg) foi administrado	NA	3/5 (60%) dos que receberam LR reduziram a suplementação de oxigênio em 3 dias. Após dois dias a carga viral em swab de nasofaringe havia zerado em 2/5 (40%) dos pacientes que receberam LR. No entanto, dois pacientes deterioraram, com falha respiratória progressiva, sendo que um necessitou de ventilação invasiva. Nestes Dois pacientes o vírus ainda era detectado. 4/5 pacientes que receberam LR apresentaram náusea, vômito e/ou	Alto (Série de casos)

Autor/ano	Desenho	População/objetivo	Intervenção	Comparador	Resultados	Risco de viés
		resultados para 18 pacientes com COVID-19.	2x/dia de acordo com critérios médicos. Seis pacientes receberam suplementação de oxigênio e destes, cinco receberam LR.		diarreia, e 3 desenvolveram disfunção hepática.	

Lopinavir/ ritonavir (400/100 mg 2x/dia) associado a cuidados de suporte vs. Cuidados de suporte

Cao et al., 2020

Ensaio clínico randomizado aberto para avaliar a eficácia da combinação lopinavir/ritonavir (400 mg/ 100 mg) (LR) associado aos cuidados padrão *versus* cuidados padrão por 14 dias. O seguimento foi de 28 dias a partir da randomização. O desfecho primário foi o tempo até a melhora clínica, definida como o tempo entre a randomização e a melhoria de dois pontos (do status na randomização) em uma escala ordinal de sete categorias ou a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. A escala ordinal de sete categorias consistiu nas seguintes categorias: 1, não hospitalizado com retomada das atividades normais; 2, não hospitalizado, mas incapaz de retomar as atividades normais; 3, hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 4, hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; 5, hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo nasal, ventilação mecânica não invasiva ou ambas; 6, hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos; e 7, morte. Outros desfechos avaliados foram estado clínico, avaliado com a escala ordinal de sete categorias nos dias 7 e 14, mortalidade no dia 28, duração da ventilação mecânica, duração da internação em sobreviventes e tempo (em dias) do início do tratamento à morte. Noventa e nove pacientes receberam LR e 100 receberam cuidados padrão. A randomização foi estratificada em blocos de quatro e estratificada conforme nível de suporte ventilatório durante recrutamento. O sigilo de alocação foi mantido (web-based response system). O estudo foi aberto. Entretanto, devido à característica do desfecho, acreditamos que haja uma minimização desse viés. Cinco pacientes no grupo intervenção não receberam o medicamento e foram tratados nos casos por análise por intenção de tratar. Portanto, acreditamos que não houve relato seletivo de desfechos e nem mesmo desfechos incompletos. Houve cegamento do estatístico no momento da análise dos dados. Os próprios autores mencionam que o fato de haver maior carga viral no grupo LR, no início do estudo, pode ter feito com que esse grupo fosse responsável por ter maior replicação viral durante o seguimento. Consideramos o estudo como sendo de moderado risco de viés, pois mesmo que existam confundidores residuais, conforme mencionado pelos autores, não houve um desfecho sequer no qual a braço ativo fosse favorecido.

Umifenovir (arbidol) 600 mg/dia associado ao lopinavir / ritonavir (400/100 mg 2x/dia) versus lopinavir / ritonavir (400/100 mg 2x/dia)

Deng et al., 2020

Realizaram um coorte retrospectiva com 33 pacientes (média de idade 44,56 (DP 15,73), 52% sexo masculino) com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR. Estes pacientes estavam com pneumonia, mas sem apoio ventilatório invasivo ou não invasivo. O estudo conduzido no The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University e teve como objetivo avaliar a eficácia do Umifenovir (arbidol) + LR vs. LR em pacientes com pneumonia por COVID-19. Os tratamentos foram aplicados por 5-21 dias acompanhados de medidas de suporte. Em geral, os autores mostraram que o uso da combinação proporcionou maiores taxas de zeragem de carga viral e melhora de pneumonia avaliada por TC de tórax. Cabe ressaltar que os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela, devido ao alto risco de viés (natureza observacional e retrospectiva, amostra não representativa, sem ajuste por confundidores). Ademais, o medicamento arbidol não possui registro no Brasil.

Estudos de braço único que utilizaram regimes multidroga contendo lopinavir/ritonavir.

Han et al., 2020

Relato de um caso de um paciente de 47 anos, do sexo masculino, com hipertensão e diabetes grau 2, fumante desde os 27 anos de idade, que testou positivo para SARS-CoV-2 e foi tratado no People's Hospital in Wuwei. Este estudo objetivou relatar a evolução clínica do paciente com a aplicação de um regime multi-intervenção, que constava de: lopinavir e ritonavir (800/200 mg por dia), metilprednisolona (40 mg por dia), interferon alfa - 2b humano recombinante (10 milhões UI diariamente), cloridrato de ambroxol (60 mg por dia) e cloridrato de moxifloxacina (0,4 g por dia). Os resultados são descritivos sem associações numéricas ou avaliações antes-depois. O estudo mostra que o paciente, após o regime multi-droga, evoluiu bem, com redução de corticoides, melhora da função pulmonar e alta no décimo dia. Cabe ressaltar, que é um caso muito particular e que qualquer conclusão sobre os dados deste estudo pode ser meramente devido ao acaso ou a evolução clínica natural da doença.

Lim et al., 2020

Relato de caso de homem de 54 anos, sem nenhuma comorbidade maior, relatando não ser fumante e nem alcoolista. Ele desenvolveu febre e tosse seca entre os dias 5 e 7 de doença e foi posteriormente confirmado para COVID-19, no Myongji Hospital na Coreia do Sul. Este estudo avaliou as características clínicas e de tratamento do primeiro caso de transmissão terciária de COVID-19 na Coreia do sul. Os autores relatam que houve melhora com a introdução de LR no oitavo dia de admissão hospitalar. No entanto, não é possível afirmar que essa melhora se deve ao uso de LR, pelo elevado estágio da doença (10 dias) e uso de outras terapias. Sendo assim, nenhuma evidência de efetividade da associação LR pode ser depreendida desse estudo. Ademais, a evidência é muito frágil.

Wang et al., 2020

Quatro pacientes (média de idade de 44,2 anos e 75% do sexo masculino) com confirmação de COVID-19 por RT-PCR. Destes, dois apresentavam caso leve e outros dois apresentavam caso grave. Este estudo avaliou as características clínicas de quatro casos de COVID-19 no Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, China. Todos os 04 pacientes receberam LR (400 mg/100 mg 2x/dia); Arbidol (umifenovir) 200 mg 3x/dia; e cápsulas de Shufengliedu (medicina tradicional chinesa). Esse tratamento durou de 6 a 15 dias. Dois pacientes tiveram alta com carga viral zerada (6 e 8 dias desde a admissão). Um outro paciente teve carga viral zerada, mas aguarda a confirmação internado (11 dias desde a admissão). Um quarto paciente ainda se encontra internado e ainda recebe ventilação (14 dias desde admissão). Cabe ressaltar que estes resultados não permitem concluir sobre a eficácia de LR para COVID-19. Associado a isso, a interpretação dos desfechos deve ser cautelosa, pois existe alto risco de viés.

Young et al., 2020

Série de casos de 18 pacientes (mediana de idade de 45 (variação 31-73) anos e 50% mulheres) com confirmação de COVID-19, em quatro hospitais de Cingapura. Os principais sintomas eram febre, tosse e garganta irritada. O estudo objetivou descrever as características epidemiológicas, clínicas, de tratamento e os resultados para 18 pacientes com COVID-19. Destes 18, seis com maiores complicações receberam terapia de ventilação invasiva. Destes seis, cinco receberam LR (200/100 mg 2x/dia). Três pacientes apresentaram redução da suplementação de oxigênio, dois zeraram a carga viral em dois dias e outros dois exacerbaram. Eventos adversos foram

frequentes. O estudo não permite uma conclusão quanto à efetividade da associação LR e apresenta limitações metodológicas pelo desenho de estudo e natureza retrospectiva.

Estudos de braço único avaliando o remdesivir

Holshue et al., 2020

Relato de caso de homem de 35 anos de idade que havia voltado de Wuhan, China e apresentava sintomas de tosse e febre subjetivos. Além de uma hipertrigliceridemia, o paciente não apresentava outras comorbidades e não era fumante. Posteriormente o paciente foi detectado com SARS-CoV-2 e transferido para uma ala isolada no Providence Regional Medical Center. O estudo descreveu o primeiro caso de COVID-19 dos EUA. O paciente utilizou um regime multidisciplinar, com antibiótico, antiemético, anti-inflamatório, analgésico, expectorante/antitussígeno e remdesivir, associados à oxigenação por cânula nasal. De acordo com este estudo, o paciente apresentou melhora clínica evidente, um dia após a aplicação de remdesivir. Cabe ressaltar, que devido ao perfil da evidência e ao emprego tardio de remdesivir, este precisa ser melhor testado em ECR e que nenhuma conclusão quanto à sua efetividade pode ser atribuída por meio deste estudo.

Kujawski et al., 2020

Série de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21-68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Destes pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4-10 dias. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA. Sendo assim, nenhum dado de desfecho terapêutico foi relatado para o remdesivir. Todos os pacientes que utilizaram remdesivir também receberam antibióticos e outros medicamentos sintomáticos ou para comorbidades. Todos os pacientes tiveram eventos adversos após o uso de remdesivir, mas a extensão e gravidade destes eventos não é relatada. Sendo assim, as informações deste estudo não agregam informação para a terapêutica de pneumonia por COVID-19 e as suas informações são meramente especulativas. O remdesivir não é um medicamento registrado pela ANVISA.

Zhongliang Wang et al, 2020

Estudo observacional que avaliou 67 pacientes (mediana de idade de 42 (IQR 35-62) anos e 54% mulheres) com confirmação de COVID-19 no Union hospital in Wuhan, China. A maioria apresentava sintomas de tosse, febre e fadiga na admissão. Este estudo objetivou descrever as características clínicas e terapêuticas de 67 pacientes com COVID-19, por meio da revisão de prontuários médicos, relatos da enfermagem e pareceres de resultado de TC de tórax. Conforme os autores, o grupo que recebeu remdesivir apresentou maior proporção de alta médica e nenhum caso de morte. Cabe ressaltar que as evidências advindas deste estudo devem ser interpretadas com cautela, haja vista o desenho de estudo e metodologias com alto risco de viés.

Estudos de braço único que avaliaram regimes contendo lopinavir

Liu et al., 2020

Avaliaram 10 pacientes, com mediana de idade de 42 (34-50) anos, 60% do sexo feminino, a maioria com sintomas de tosse seca e febre. Estes pacientes foram confirmados para COVID-19 no Hospital Xixi na China. O tempo mediano de acompanhamento foi de 13 (4-17) dias. O estudo teve com objetivo avaliar as informações epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de 10 pacientes com COVID-19. Conforme os autores, houve redução de carga viral e melhora radiográfica nos pacientes. Os autores atribuem essa melhora à utilização de lopinavir. No entanto, nenhum dado quantitativo é exibido e a informação sobre melhora não é divulgada para todos os 10 pacientes. Ademais, existe grande incerteza nos resultados devido a natureza do estudo: série de casos retrospectiva.

Avaliação da Qualidade metodológica e Certeza da Evidência.

Estudos clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane (*Cochrane Risk of Bias Tool*); Estudos observacionais comparativos foram avaliados pela ferramenta Newcastle-Ottawa; Séries e relatos de casos foram considerados como sendo de alto risco de viés.

Comparação LR 400/100 mg 2x dia associado aos cuidados padrão vs. Cuidados padrão

Devido ao fato de o estudo ser aberto, poderia haver influência do conhecimento das intervenções ao julgar em qual tempo haveria a melhora clínica, inclusive direcionando o item (escala composta) que mais apresentava melhora, haja vista que a escala era composta. Isso é citado pelo

próprio artigo em sua discussão. Ademais, inicialmente havia maior carga viral no grupo que recebeu LR e isso pode ter facilitado a propagação do vírus. Dessa forma, julgamos o estudo como sendo de moderado risco de viés. O julgamento do risco de viés é exibido no **Quadro 21**.

Quadro 21: Avaliação do risco de viés do estudo clínico randomizado de Cao et al., 2020.

Quesito	Risco de viés	Subsídio para o Julgamento
Randomização	Baixo	Randomização por blocos de quatro estratificada por condição respiratória.
Sigilo de alocação	Baixo	Sistema Web-based que direcionava a próxima intervenção.
Cegamento de participantes e investigadores	Incerto	É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas.
Cegamento na avaliação dos dados	Baixo	O estatístico foi cegado quanto aos desfechos e grupos em avaliação
Desfechos incompletos	Baixo	Foi utilizada análise por intenção de tratar.
Relato seletivo	Baixo	Todos os desfechos planejados foram avaliados conforme descrito na seção métodos.
Outros vieses	Baixo	Nenhum outro viés detectado.

A qualidade da Evidência para os desfechos avaliados foi de baixa a moderada, devido à presença de potencial viés e imprecisão (estatística ou clínica) nas estimativas apresentadas. A qualidade da evidência, avaliada por meio do GRADE, é exibida nos **Quadro 22 e 23** a seguir.

Quadro 22: Graduação da Qualidade da evidência para os desfechos dicotômicos (GRADE) do estudo de Cao et al., 2020 (124).

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	lopinavir/ ritonavir 400 mg/ 100 mg 2x/dia	cuidados padrão	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tempo até a melhora Clínica (mediana de 16 dias para ambos os braços)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	45/94 (47.9%)	59/99 (59.6%)	HR 1.31 (0.95 para 1.85)	99 mais por 1.000 (de 23 menos para 214 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	---------------	------------

Tempo até a deterioração (mediana de 12 dias, conforme material suplementar)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	56/99 (56.6%)	50/100 (50.0%)	HR 1.01 (0.76 para 1.34)	3 mais por 1.000 (de 90 menos para 105 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------------	------------------------------------	--	---------------	------------

Mortalidade em 28 dias

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	lopinavir/ ritonavir 400 mg/ 100 mg 2x/dia	cuidados padrão	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	19/99 (19.2%)	25/100 (25.0%)	RR 0.77 (0.45 para 1.30)	57 menos por 1.000 (de 138 menos para 75 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Explicações

a. É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas. Ademais, inicialmente havia maior carga viral nos pacientes do grupo LR, o que pode ter dificultado os resultados de redução da carga viral

b. Para desfechos com potencial risco e benefício (não significantes), o GRADE recomenda que valores abaixo do limiar de 25% para benefício ou risco (ou seja 1,25 ou 0,75, para medidas dicotômicas) devam ser classificadas como imprecisas

Quadro 23: Qualidade da evidência para os desfechos contínuos (GRADE) do estudo de Cao et al., 2020 (124).

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Estadia em UIT (dias)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Estadia em UTI (mediana, dias) LR vs. padrão: 6 vs. 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0);	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANT
Tempo desde a randomização à alta (mediana, dias)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	LR vs. padrão: 12 vs. 14; diferença, 1 dia; (95% CI, 0; 3.);	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANT
% de melhora clínica aos 14 dias, mediana									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	LR vs. padrão: 45.5% vs. 30.0%; diferença, 15.5%; (95% CI, 2.2, 28,8).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANT
Carga viral aos 14 dias (log10 cópias/mL (DP))									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	LR vs. padrão: 4.4±2.0 vs. 3.7±2.1 DM: 0.70 [0.13, 1.27] Favorece padrão	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANT

Eventos Adversos

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	Evento adverso grau III ou IV, LR vs. padrão, N (%) Qualquer: 20 (21,1) vs. 11 (11,1); Linfopenia: 12 (12,6) vs. 5 (5,1); Evento grave: 17 (17,9) vs. 31 (31,3); falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) vs. 27 (27,3); dano renal agudo: 2 (2,1) vs. 5 (5,1); Infecção secundária: 1(1,1) vs. 6 (6,1)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Explicações

a. É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas. Ademais, inicialmente havia maior carga viral nos pacientes do grupo LR, o que pode ter dificultado os resultados de redução da carga viral

b. Desfecho envolve intervalo de confiança amplo, variando de não efeito à não diferença estatística

c. O IC não é largo, mas existe certa imprecisão clínica, pois o dado é não significativo, ou seja, posso não ter diferença na estadia entre grupo ou posso ter dias a mais. Dias a mais de UTI geram um impacto enorme, clínico e financeiramente.

d. Apesar de o IC compreender apenas aumento de porcentagem em relação à terapia padrão, o intervalo é muito longo. Pensando do ponto vista clínico, uma amplitude de 26% no IC significa muito em termos de ganho clínico.

e. São mostrados eventos adversos que ocorreram em mais de 1 paciente após a randomização até o dia 28. Alguns pacientes tiveram mais de um evento adverso. Não houve nenhuma intenção do estudo em diferenciar os grupos estatisticamente, apesar de, para alguns eventos adversos, as diferenças entre os grupos serem de quase 50%.

Umifenovir (arbidol) 600 mg/dia associado ao lopinavir / ritonavir (400/100 mg 2x/dia) *versus* lopinavir / ritonavir (400/100 mg 2x/dia)

A Qualidade da evidência para esta comparação foi muito baixa, para todos os desfechos avaliados (**Quadro 24**).

Quadro 24: Qualidade da evidência para a comparação arbidol + LR vs. LR, estudo de Deng et al., 2020 (125).

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Carga Viral									
1	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	Carga viral zerada em sete dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 12 (75) vs. 6 (35); p<0,05 Carga viral zerada em 14 dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 15 (94) vs. 9 (53); p<0,05	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Melhora da Pneumonia por TC de Tórax, N (%)									
1	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	Melhora da pneumonia por TC de tórax, N(%); UMI + LR vs. LR: 11 (69) vs. 5 (29);	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Explicações

a. Alto risco (NOS SCALE: Amostra não representativa; Desequilíbrio basal referente a utilização de Corticoide nos grupos avaliados, o que sugere uma heterogeneidade não discutida pelos autores; Natureza retrospectiva; Falta de correção por confundidores).

b. Desequilíbrio basal referente a utilização de Corticoide nos grupos avaliados, o que sugere uma heterogeneidade não discutida pelos autores;

Estudos de braço único que consideraram esquemas multidroga contendo lopinavir/ritonavir, remdesivir ou lopinavir

Estes estudos compreenderam poucos pacientes, os quais podem ter sido selecionados à escolha dos investigadores. Apesar de a maioria deles apresentar resultados positivos quanto ao uso das intervenções, estas foram implementadas tardiamente e a melhora do quadro respiratório pode ser atribuída à própria evolução do quadro clínico. Todos estes estudos são séries de casos de natureza retrospectiva. Sendo assim, a evidência para estas comparações é de muito baixa qualidade.

Registros de ECR no clinicaltrials.gov

Em busca realizada no 23/03/2020, foram encontrados 26 protocolos de ensaios clínicos específicos para antivirais no tratamento de COVID-19 na plataforma clinicaltrials.gov. A lista completa destes registros, bem como as principais características de cada estudo estão detalhadas no **Quadro 25**.

Em 18 registros os autores se propõem a avaliar terapias antivirais em regimes combinados. Os antivirais contidos nesses regimes são: darunavircolecistate, lopinavir/ritonavir, umifenovir (arbidol), favipiravir, remdesivir, danoprevir, interferon, oseltamivir, ASC09F e ribavirina. Estes esquemas são avaliados contra e ou combinados a: medicina tradicional chinesa, tocilizumabe, antimaláricos (hidroxicloroquina ou cloroquina), antibióticos, outro antiviral, expectorante/mucolítico ou tratamento de suporte convencional para doenças respiratórias.

Cinco registros avaliaram os antivirais em monoterapia. Quatro deles se propõem a avaliar o remdesivir *versus* placebo e outro a avaliar a combinação lopinavir/ritonavir *versus* hidroxicloroquina ou sem tratamento.

Ademais, três registros não especificam qual antiviral será utilizado e normalmente envolvem esquemas multidroga.

Dos 26 registros encontrados, 18 (69%) se propõem a entregarem análises primárias ainda no ano de 2020, sendo a maioria delas para abril/maio. O prazo máximo para resultados primários ainda em 2020 é outubro. OS demais registros apresentaram os resultados primários nos anos subsequentes.

Quadro 25: Resultados de busca no clinicaltrials.gov - registros de ensaios clínicos.

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04304053	Profilaxia	Título: Treatment of Mild Cases and Chemoprophylaxis of Contacts as Prevention of the COVID-19 Epidemic Local de estudo: Espanha Tipo de estudo: <i>Cluster randomized clinical trial</i> de fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos que preencham os critérios diagnósticos de COVID-19 (n=3.040) Intervenção: Terapia antiviral e profilaxia (darunavircobicistate +hidroxicloroquina)/ contatos: profilaxia com hidroxicloroquina + Medidas padrão de saúde pública Comparador(es): Medidas padrão de saúde pública Desfecho primário: Incidência de casos secundários de COVID-19 em indivíduos que receberam quimioprofilaxia	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 15/03/2020 Avaliação primária: 07/2020 Finalização: 07/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04286503	Tratamento	Título: <i>The Clinical Study of Carrimycinon Treatment Patients With COVID-19</i> Local: China Tipo de estudo: ECR fase IV paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=520) Intervenção: Carrimicina + tratamento convencional Comparador(es): lopinavir/ ritonavir ou arbidol ou cloroquina + tratamento convencional Desfecho primário: resolução da febre, tempo de resolução de inflamação pulmonar e proporção de conversão negativa em <i>swab</i> de orofaringe	Registro inicial: 27/02/2020 Início do estudo: 23/02/2020 Avaliação primária: 02/2021 Finalização: 02/2021	Não	1/0	0/0
NCT04273763	Tratamento	Título: Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined With Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients With Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Local: China Tipo de estudo: ECR, sequencial, aberto Status: Recrutando por convite Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=60) Intervenção: Cloreto de bromexina + favipiravir + tratamento convencional	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 16/02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 04/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): tratamento convencional Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica após o tratamento				
NCT04307693	Tratamento	Título: <i>Comparison of Lopinavir/Ritonavir Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local: República da Coreia Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto, multicêntrico Status: Recrutando Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir Comparador(es): Sulfato de hidroxiclороquina/ sem tratamento Desfecho primário: carga viral	Registro inicial: 13/03/2020 Início do estudo: 11/03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04292899	Tratamento	Título: <i>Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=400) Intervenção: Remdesevir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Proporção de pacientes com normalização da temperatura corporal e saturação de oxigênio até o dia 14	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04292730	Tratamento	Título: Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 moderado (n=600) Intervenção: Remdesevir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Proporção de pacientes em alta médica no dia 14	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04260594	Tratamento	Título: <i>Clinical Study of Arbidol Hydrochloride Tablets in the Treatment of Pneumonia Caused by Novel Coronavirus</i> Local de estudo: China Tipo de Estudo: ECR, fase IV, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com pneumonia decorrente de COVID-19 confirmado (n=380) Intervenção: Arbidol (umifenovir) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de conversão de carga viral negativa na primeira semana	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 01/07/2020 Finalização: 12/2020	Não	6/0	0/0
NCT04291729	Tratamento	Título: <i>Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase IV, não randomizado, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmado (n=50) Intervenção: Danoprevir + ritonavir com ou sem <i>spray</i> de interferon; Interferon de longa ação subcutâneo; Citocina recombinante; Lopinavir/ ritonavir	Registro inicial: 02/03/2020 Início do estudo: 17/02/2020 Avaliação primária: 31/03/2020 Finalização: 04/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): Medicina chinesa + <i>spray</i> de interferon Desfecho primário: taxa de eventos adversos compostos				
NCT04303299	Tratamento	Título: Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID-19: A Randomized Control Trial Local de estudo: Tailândia Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes com diagnóstico de COVID-19 (16 - 100 anos) (n=80) Intervenção: Oseltamivir + Cloroquina em COVID-19 moderada; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 leve; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 moderada a grave; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Ritonavir + Oseltamivir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Favipavir + Ritonavir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave Comparador(es): Sem tratamento ativo - quarentena (COVID-19 leve) Desfecho primário: Tempo para erradicação de SARS-CoV-2	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 15/03/2020 Avaliação primária: 31/10/2020 Finalização: 30/11/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04252664	Tratamento	Título: <i>Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: RCT, fase III, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com comprometimento pulmonar (n=308) Intervenção: Remdesivir Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 12/02/2020 Avaliação primária: 10/04/2020 Finalização: 27/04/2020	Não	25/0	0/0
NCT04255017	Tratamento	Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=400) Intervenção: Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático; oseltamivir + tratamento de suporte sintomático; Lopinavir/ritonavir + tratamento de suporte sintomático Comparador(es): Tratamento de suporte sintomático	Registro inicial: 15/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	7/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, tempo para recuperação pulmonar				
NCT04254874	Tratamento	Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR, fase IV, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=100) Intervenção: Cloreto de arbidol + Interferon-α-2b spray + tratamento de suporte sintomático Comparador(es): Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático Desfecho primário: Taxa de remissão de doença e tempo para recuperação pulmonar	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	6/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04261270	Tratamento	Título: <i>A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 e 55 anos), com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=60) Intervenção: ASC09F + Oseltamivir/ Ritonavir + Oseltamivir Comparador(es): Oseltamivir Desfecho primário: Taxa de desfecho negativo em função respiratória	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/05/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	5/0	0/0
NCT04261907	Tratamento	Título: <i>Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos (18 - 75 anos) hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=160) Intervenção: ASC09 + Ritonavir + tratamento convencional Comparador (es): Lopinavir/ ritonavir + tratamento	Registro inicial: 10/02/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 31/05/2020 Finalização: 30/06/2020	Não	5/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		convencional Desfecho primário: Incidência de desfechos respiratórios negativos				
NCT04276688	Tratamento	Título: <i>Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment</i> Local de estudo: Hong Kong Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos internados por COVID-19 (n=70) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + ribavirina + interferon β -1B Comparador(es): Lopinavir/ ritonavir Desfecho primário: tempo para negatização de <i>swab</i> de nasofaringe	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 31/01/2022 Finalização: 31/07/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04310228	Tratamento	Título: <i>Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 - 65 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=150) Intervenção: Favipiravir + tocilizumabe Comparador (es): Favipiravirmonoterapia/ tocilizumabemonoterapia Desfecho primário: Taxa de cura clínica	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 08/03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04257656	Tratamento	Título: <i>Severe2019-nCoV Remdesivir RCT</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos internados, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e comprometimento pulmonar (n=453) Intervenção: Remdesivir Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para melhora clínica	Registro inicial: 06/02/2020 Início do estudo: 06/02/2020 Avaliação primária: 03/04/2020 Finalização: 01/05/2020	Não	25/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04280705	Tratamento	Título: <i>Adaptive COVID-19 Treatment Trial</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, duplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 a 99 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19, com comprometimento pulmonar ou necessidade de VM ou oxigênio suplementar (n=394) Intervenção: Remdesivir Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Porcentagem de indivíduos nos seguintes estados: óbito; hospitalizado e em VM ou ECMO; hospitalizado, em uso de VNI ou em uso de oxigênio em alto fluxo; hospitalizado, com e sem necessidade de oxigênio suplementar; não hospitalizado, com ou sem limitações nas atividades.	Registro inicial: 21/02/2020 Início do estudo: 21/02/2020 Avaliação primária: 01/04/2023 Finalização: 01/04/2023	Não	2/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04252274	Tratamento	Título: <i>Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto Fase: 3 Status: Recrutando Participantes: Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=30) Intervenção: Darunavircobicistat + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i>viral no dia 7	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 30/01/2020 Avaliação primária: 31/08/2020 Finalização: 31/12/2020	Não	0/0	0/0
NCT04302766	Tratamento	Título: <i>Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™)</i> Local de estudo: Estados Unidos ; Tipo de estudo: Acesso Expandido Status: Disponível Participantes: Indivíduos que tenha acesso aos serviços do U.S. Army Medical Research and Development Command Intervenção: Remdesevir	Registro inicial: 10/03/2020 Início do estudo: ND Avaliação primária: ND Finalização: ND	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04252885	Tratamento	Título: <i>The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection</i> (ELACOI) Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos (18 - 80 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=125) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + tratamento convencional; Arbidol + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de inibição viral	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 28/01/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 31/07/2020	Não	0/0	0/0
NCT04315948	Tratamento	Título: Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy) Local de Estudo: França Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com sinais de desconforto respiratório (n=3.200) Intervenção: Remdesivir + cuidado padrão/ Lopinavir/ritonavir + cuidado padrão/ Lopinavir/ ritonavir + Interferon β-1^a + cuidado padrão Comparação: cuidado padrão	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 03/2023 Finalização: 03/2023	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho: Porcentagem de indivíduos nos seguintes estados: óbito; hospitalizado e em VM ou ECMO; hospitalizado, em uso de VNI ou em uso de oxigênio em alto fluxo; hospitalizado, com e sem necessidade de oxigênio suplementar; não hospitalizado, com ou sem limitações nas atividades.				
NCT04283396	Tratamento	Título: Study for Novel Coronavirus Pneumonia (NCP) Local de Estudo: China Tipo de estudo: Coorte prospectiva Status: Recrutando Participantes: Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=2.000) Intervenção: Tratamento sistêmico (O2, antivirais, corticosteroides, globulina e antibióticos) Desfecho: Número de pacientes que se recuperam da pneumonia por COVID-19	Registro inicial: 25/02/2020 Início do estudo: 21/02/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 30/07/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
NCT04279782	Tratamento	Título: Clinical Features of Suspected and Confirmed Patients of 2019 Novel Coronavirus Infection Local de Estudo: China Tipo de estudo: Coorte prospectiva Status: Recrutando Participantes: Pacientes (qualquer idade) com suspeita de infecção por COVID-19 sem sintomatologia presente – estratificados em grupo confirmado e não confirmado (n=100) Intervenção: Tratamento abrangente (terapia antiviral, antibióticos, sintomáticos e terapia de suporte) Desfecho: Sobrevivência	Registro inicial: 21/02/2020 Início do estudo: 28/01/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 31/07/2020	Não	0/0	0/0
NCT04292327	Tratamento	Título: Clinical Progressive Characteristics and Treatment Effects of 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) Local de Estudo: China Tipo de estudo: Coorte prospectiva Status: Ativo, não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 – estratificados por gravidade (n=400) Intervenção: Tratamento abrangente (TCM, antivirais, estimuladores do sistema imune)	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 20/01/2020 Avaliação primária: 31/01/2021 Finalização: 28/02/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho: Mortalidade, intervalo de tempo para negatificação de ácido nucleico de COVID-19				
NCT04251871	Tratamento	Título: Treatment and Prevention of Traditional Chinese Medicines (TCMs) on 2019-nCoV Infection Local de Estudo: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: pacientes adolescentes e adultos (14 a 80 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=150) Intervenção: Medicamentos convencionais (O2, terapia antiviral – interferon alfa inalatório, lopinavir/ ritonavir) + TCM Comparação: Medicamentos convencionais (O2, terapia antiviral – interferon alfa inalatório, lopinavir/ ritonavir) Desfecho: Tempo para remissão completa dos sintomas relacionados ao COVID-19	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 22/01/2020 Avaliação primária: 22/01/2021 Finalização: 22/01/2021	Não	5/0	0/0

21 APÊNDICE 9

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?

Estratégias de busca

Bases Primárias

As buscas foram realizadas no dia 20 de março de 2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 26** abaixo.

Quadro 26: Bases de dados avaliadas, estratégias de busca e resultados

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Quinapril"[Mesh] OR "benazepril" [Supplementary Concept] OR "zofenopril" [Supplementary Concept] OR "Perindopril"[Mesh] OR "trandolapril" [Supplementary Concept] OR "Cilazapril"[Mesh] OR ACE inhibitor* OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors OR ramipril OR captopril OR enalapril OR fosinopril OR lisinopril OR quinapril OR benazepril OR zofenopril OR perindopril OR trandolapril OR cilazapril)) OR ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 2 Receptor Blockers"[Mesh] OR "candesartan" [Supplementary Concept] OR "eprosartan" [Supplementary Concept] OR "eprosartan mesylate dihydrate" [Supplementary Concept] OR "Irbesartan"[Mesh] OR "Telmisartan"[Mesh] OR "Valsartan"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR "Olmesartan Medoxomil"[Mesh] OR "olmesartan" [Supplementary Concept] OR "fimasartan" [Supplementary Concept] OR "azilsartan" [Supplementary Concept] OR angiotensin	30

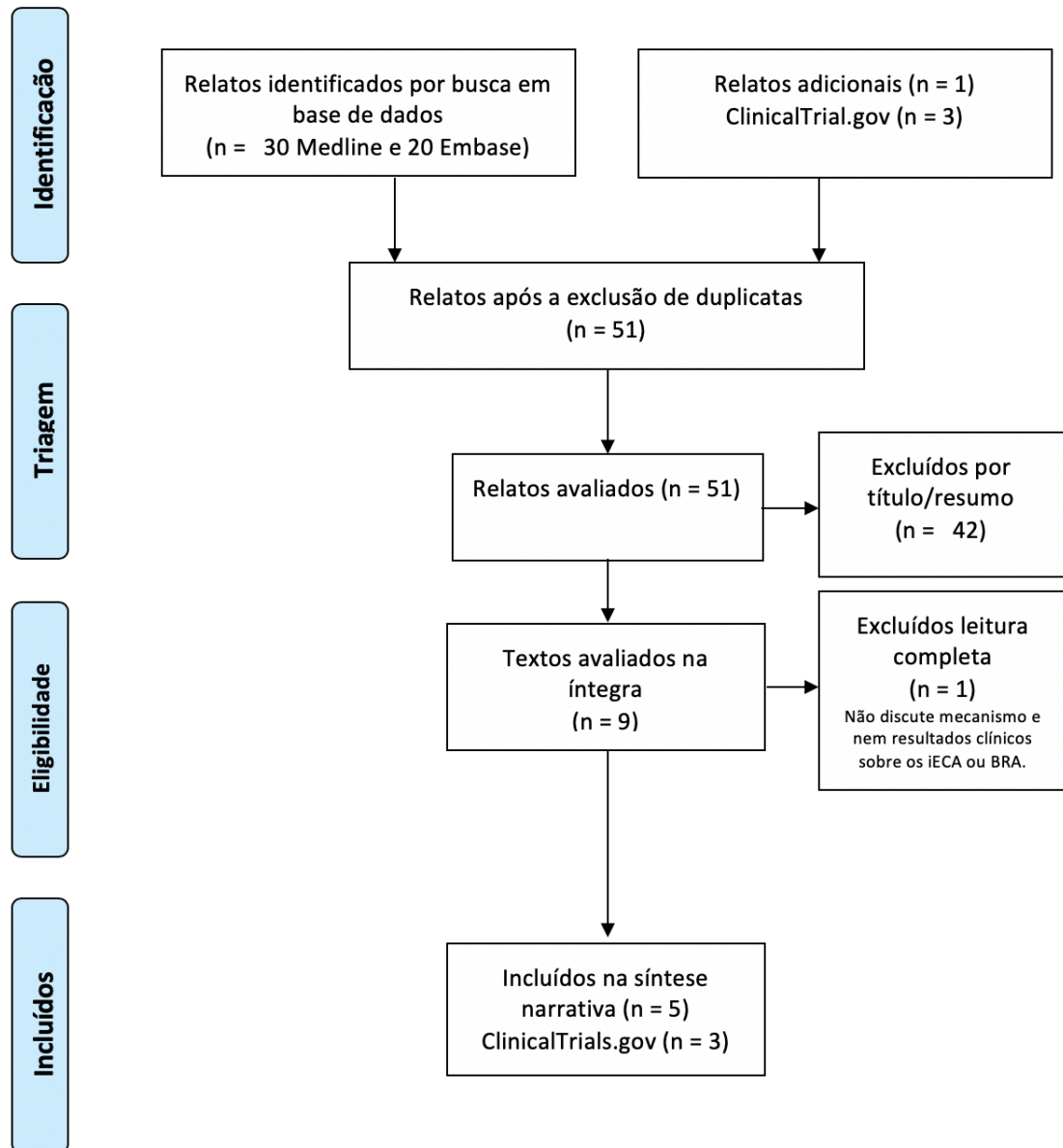
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
	receptor blocker* OR candesartan OR eprosartan OR irbesartan OR telmisartan OR valsartan OR losartan OR Olmesartan OR fimasartan OR azilsartan))) AND ("SARS Virus"[Mesh] OR "Coronavirus"[Mesh] OR novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2 OR ncovid)	
Embase	('dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor' OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors'/exp OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors' OR 'ace inhibitor'/exp OR 'ace inhibitor' OR 'ramipril'/exp OR 'ramipril' OR 'captopril'/exp OR 'captopril' OR 'enalapril'/exp OR 'enalapril' OR 'fosinopril'/exp OR 'fosinopril' OR 'lisinopril'/exp OR 'lisinopril' OR 'quinapril'/exp OR 'quinapril' OR 'benazepril'/exp OR 'benazepril' OR 'zofenopril'/exp OR 'zofenopril' OR 'perindopril'/exp OR 'perindopril' OR 'trandolapril'/exp OR 'trandolapril' OR 'cilazapril'/exp OR 'cilazapril') AND [embase]/lim OR ('angiotensin receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin receptor antagonist' OR 'angiotensin receptor blocker'/exp OR 'angiotensin receptor blocker' OR 'angiotensin 1 receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin 1 receptor antagonist' OR 'angiotensin 2 receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin 2 receptor antagonist' OR 'candesartan'/exp OR 'candesartan' OR 'eprosartan'/exp OR 'eprosartan' OR 'irbesartan'/exp OR 'irbesartan' OR 'telmisartan'/exp OR 'telmisartan' OR 'valsartan'/exp OR 'valsartan' OR 'losartan'/exp OR 'losartan' OR 'olmesartan'/exp OR 'olmesartan' OR 'fimasartan'/exp OR 'fimasartan' OR 'azilsartan'/exp OR 'azilsartan') AND [embase]/lim	20

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
	AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim	
clinicaltrials	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus	144 (trêsrelatoselegíveis)

Resultados

Por meio das estratégias de busca nas bases Medline (via Pubmed e Embase), 50 referências foram encontradas. Adicionalmente, uma referência foi inserida por meio de busca manual (103) e foram encontrados três registros de ensaios clínicos no clinicaltrials.gov. Após a remoção de duplicatas, 51 referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Destas, 42 referências foram excluídas, restando nove a serem avaliadas pela leitura completa. Após a leitura completa, um título foi excluído (**Quadro 27**)(139). Sendo assim, oito estudos foram elegíveis, sendo uma série de caso (140), três estudos de opinião (103,141,142), um estudo in vitro (143) e três registros no clinicaltrials.gov (**Figura 15**).

Figura 15: Fluxograma PRISMA de seleção e triagem dos estudos elegíveis



Quadro 27: Estudo excluído e detalhamento do motivo de exclusão.

Estudo	Motivo de exclusão
Zumla et al., 2020 (139)	É uma correspondência que cita opções terapêuticas em geral, não especificando discussões sobre mecanismos e nem mesmo falando sobre resultados, sejam eles in vitro ou clínicos.

As evidências elencadas são conflitantes, haja vista a baixa qualidade metodológica/ nível de qualidade da evidência disponível e as suposições contrárias apresentadas pelos estudos. Dentre os estudos avaliados, três (103,142,143) ressaltam o fato de o SARS-CoV-2 se ligar aos receptores ECA2 e com isso aumentar a sua capacidade de disseminação e, conseqüentemente, aumento da patogenicidade. Com isso, ressaltaram que pacientes com comorbidades cardiovasculares e/ou em uso de iECA e BRA podem ter maior risco de agravamento com COVID-19.

Por outro lado, os estudos de (140,141), sugerem que pacientes infectados apresentam elevação da concentração de angiotensina II, aumentando a permeabilidade pulmonar e, conseqüentemente, a patogenicidade da COVID-19. Sendo assim, estes dois autores propõem que os iECA e BRA podem ser opções terapêuticas para SARS-CoV-2, pois levam a diminuição da concentração de angiotensina II e redução da permeabilidade pulmonar.

Dos estudos avaliados, apenas um apresentou resultados advindos de testes em humanos (140), sendo este uma série de casos com 12 pacientes chineses. Até o momento, não existem estudos avaliando, de forma comparativa, BRA e iECA em pacientes com COVID-19. As características dos estudos avaliados estão exibidas no **Quadro 28a** seguir.

Adicionalmente, as sociedades americana, europeia e brasileira de cardiologia (144–146), essa última endossada pelo Ministério da Saúde (147), publicaram cartas de esclarecimento, nas quais ressaltavam a fraca evidência disponível até o momento e recomendavam que qualquer decisão quanto ao abandono das terapias de iECA e BRA era precipitada. As sociedades ainda recomendaram que as melhores práticas de cuidado sejam seguidas, para garantir a eficácia dos tratamentos, até que outros estudos mais robustos possam provar o verdadeiro efeito do SARS-CoV-2 no

mecanismo do receptor ECA2, bem como o papel dos iECAs e BRAs na patogenia do SARS-CoV-2.

Por fim, três registros de ensaios clínicos envolvendo iECAs e terapia com enzima foram encontrados na base clinicaltrials.gov (**Quadro 29**). Dois registros se propõem a avaliar a losartana *versus* placebo e um outro pretende avaliar a reposição com enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana associada ao tratamento convencional *versus* tratamento convencional. Os estudos com fármacos têm a data de publicação para 2021. O estudo que se pretende a avaliar a enzima publicará resultados em abril de 2020.

Quadro 28: Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
Chen et al., 2020	Estudo in vitro (mecanístico)	Não envolve teste em humanos	Este estudo procurou avaliar as particularidades da superfície do vírus SARS-CoV-2 e as possíveis estruturas relacionadas à capacidade de transmissão. Para isso, os autores analisaram a sequência genômica do nCoV2019 depositada por Wang et al., 2020. Conforme mencionado pelos autores, uma glicoproteína, chamada Spike, é responsável pela entrada dos vírus nas células hospedeiras. O domínio de ligação ao receptor (DLR) na molécula de Spike liga diretamente os receptores na superfície das células hospedeiras. No caso de SARS-CoV e CoV tipo morcego, o receptor é ECA2. Com isso eles especulam que a ECA2 tenha um papel importante na patogênese de SARS-CoV-2. Ao realizar a simulação molecular, os autores obtiveram estrutura ternária para DLR do 2019-nCoV que é essencialmente sobreposta com a de SARS-CoV, exceto por uma variação estrutural observada em um loop. Ou seja, as duas estruturas de ligação celular são muito parecidas. Os resíduos de aminoácidos na interface de ligação DLR/ECA2 desempenham um papel crucial na determinação da afinidade de ligação. Com isso, o nCoV2019 tem uma forte ligação com ECA por meio da glicoproteína Spike.	Alto (estudo in vitro)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
			Os autores chamam a atenção para a pouca expressão de ECA nos pulmões, enaltecendo que a patogenicidade de nCoV2019 neste órgão pode dever-se a atividade de células específicas, mas não relata quais. Ademais, chamam a atenção para a alta expressão de ECA no intestino e nos rins, ressaltando a necessidade de avaliação das fezes e urina.	
Diaz 2020	Carta ao editor	Não envolve teste em humanos	O autor parte da hipótese de que os receptores ECA2 servem como locais de ligação para os virions SARS-CoV-2 nos pulmões. Sendo assim, pacientes que tomam IECA e BRAs podem estar em risco aumentado de resultados graves da doença devido a infecções por SARS-CoV-2. Esse autor exemplifica o seu ponto de vista, se baseando em estudos chineses, os quais mostraram que pacientes com nCoV que apresentavam quadros mais graves tinham hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes entre outras doenças, nas quais os IECA e os BRAs podem ser utilizados. Com isso, o autor postula que como os pacientes tratados com IECA e BRAs terão um número aumentado de receptores ACE2 nos pulmões para a ligação das proteínas S do coronavírus, eles podem estar em risco aumentado de resultados graves da doença devido a infecções por SARS-CoV-2. Adicionalmente o autor recomenda: "Pacientes tratados com IECA e BRAs para doenças cardiovasculares devem evitar multidões, eventos em massa, cruzeiros no oceano, viagens aéreas prolongadas e	Alto (carta ao editor)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
			todas as pessoas com doenças respiratórias durante o atual surto de COVID-19, a fim de reduzir seus riscos de infecção".	
Gurwitz 2020	Comentário	Não envolve teste em humanos	Este comentário elabora a ideia de considerar os bloqueadores AT1R como tratamento provisório para infecções por SARS-CoV-2 e propõe uma direção de pesquisa baseada na modelagem de dados de registros clínicos de pacientes para avaliar sua viabilidade. O autor fala que a utilização dos BRAs faz com que haja elevação na concentração de ECA circulante. Ele utiliza de exemplos em ratos e em humanos. Nesse sentido, o autor acrescenta que, ciente de que a ECA é o principal ponto de ligação do SARS-CoV-2 com a célula, a sugestão para tratar pacientes com SARS com AT1R antagonistas, para aumentar sua expressão de ACE2, parece contra-intuitiva. O autor explica que o SARS-CoV-2 se liga a ECA2 pela proteína Spike e faz com haja redução da atividade de ECA2 e com isso, maior produção de angiotensina. Isso faz com que a haja maior permeabilidade pulmonar aumentando a patogenicidade do vírus. OU seja, para o autor, utilizar ooBRAs faz com que haja o bloqueio da ativação excessiva de AT1R mediada por angiotensina causada pela infecção viral, bem como aumenta a atividade de ECA2, reduzindo assim a produção de angiotensina pela ECA e aumentando a produção do vasodilatador angiotensina 1- 7.	Auto (opinião)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
Liu et al., 2020	Série de casos	12 pacientes, oito homens, sete acima dos 60 anos de idade. Esses pacientes vieram do ShenzhenThirdPeople's hospital	Amostras respiratórias dos pacientes, incluindo esfregaços na garganta e líquido broncoalveolar (BALF), foram coletadas e a PCR em tempo real foi usada para confirmar a infecção por 2019-nCoV. Os autores avaliaram potenciais biomarcadores de gravidade da doença. Os autores mediram o nível plasmático de Angiotensina II de pacientes infectados por 2019 nCoV e indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de Angiotensina II de pacientes infectados 2019-nCoV foram significativamente maiores do que os de indivíduos saudáveis. Além disso, o nível de angiotensina II em pacientes com nCoV de 2019 esteve fortemente associado à carga viral e lesão pulmonar, sugerindo que o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina (SRA) em pacientes foi causado pelo 2019-nCoV e drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina inibidor (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) que equilibram o SRA podem ser utilizados para tratar pacientes infectados com 2019-nCoV.	Alto (Série de casos)
Fang et al., 2020	Correspondência	Não envolve teste em humanos	Este é o principal estudo relacionado à recente discussão sobre o papel da ACE na patologia do COVID-19. É o estudo utilizado pela OMS, para sugerir a interrupção do ibuprofeno. O estudo explica que pacientes com diabetes apresentam maior expressão de ACE2 assim como pacientes hipertensos tratados com comiECA ou BRA. Segundo os autores, como o vírus utiliza a ECA2 para se replicar, ter as comorbidades supracitadas e utilizar iECAS e BRA pode contribuir para a patogenicidade do SARS-CoV-2.	Alto (opinião)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
			O estudo sugere que pacientes com doenças cardíacas, hipertensão ou o diabetes, que são tratados com medicamentos que aumentam a ECA2, têm maior risco de infecção grave por COVID-19 e, portanto, devem ser monitorados para medicamentos moduladores da ACE2, como inibidores da ECA ou BRA.	

Quadro 29: Registros de protocolos de ensaios clínicos encontrados no clinicaltrials.gov.

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04312009	Tratamento	Título: Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas respiratórios com necessidade de oxigênio suplementar (n=200) Intervenção: Losartana Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Escore SOFA	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 16/003/2020 Avaliação primária: 01/03/2021 Finalização: 01/04/2021	Não

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04311177	Tratamento	Título: Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (n=478) Intervenção: Losartana Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Taxa de admissão hospitalar	Registro inicial: 16/03/2020 Início do estudo: 09/02/2020 Avaliação primária: 01/04/2021 Finalização: 01/04/2021	Não
NCT04287686	Tratamento	Título: <i>Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19</i> Local: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=24) Intervenção: Enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana + tratamento convencional Comparador(es): tratamento convencional Desfecho primário: Evolução temporal da temperatura corpórea e carga viral ao longo de 14 dias	Registro inicial: 27/02/2020 Início do estudo: 02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 04/2020	Não

22 APÊNDICE 10

Pergunta: Quais as estratégias de manejo do paciente com doença cardiovascular e COVID-19?

Metodologia

Desenho de estudo

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

Critérios de elegibilidade

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

Serão excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.

Fontes de dados

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

Estratégias de busca

Bases Primárias

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

As buscas foram realizadas no dia 20 de março de 2020, por questão de pesquisa. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 30** abaixo.

Quadro 30: Estratégias de busca conduzidas nas bases de dados.

Base de dados (data da busca)	Estratégia de busca	Resultado (N), referências
Medline (20/03/2020)	((("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR cardiovascular diseases OR "Hypertension"[Mesh] OR hypertension OR "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes mellitus OR diabetes OR "Stroke"[Mesh] OR stroke OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR myocardial infarction)) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))	55
Embase (20/03/2020)	('cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR 'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus' OR 'diabetes'/exp OR 'diabetes' OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'stroke'/exp OR 'stroke' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'myocardial infarction'/exp OR 'myocardial infarction') AND [embase]/lim AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim	141

Resultados

Por meio da busca na Base de dados Medline, 196 títulos foram identificados e outras doze referências foram adicionadas por busca manual. Após a leitura de títulos e resumos, 185 referências foram excluídas. Vinte e três referências tiveram seus textos completos avaliados quanto à elegibilidade, destas, cinco foram excluídas após leitura completa do texto. O motivo de exclusão dos estudos está registrado na **Tabela 12**. Dessa maneira, 18 estudos foram considerados elegíveis para a síntese narrativa. O fluxograma de seleção está exibido na **Figura 16**.

Figura 16: Fluxograma de Seleção dos artigos recuperados na base de dados Medline.

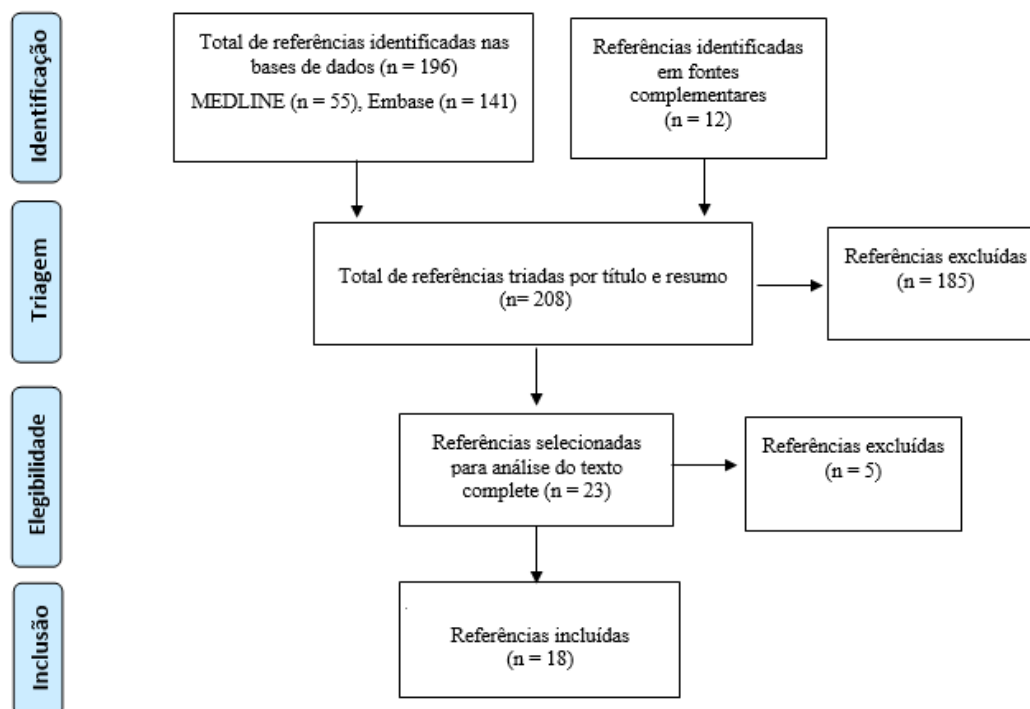


Tabela 12: Motivo de exclusão dos estudos avaliados por leitura completa.

Estudo	Motivo de exclusão
Alburikan et al. 2020 (148)	Não apresenta resultados de pacientes cardiopatas
Deng et al. 2020 (149)	Revisão da literatura
Khot et al. 2020 (150)	Revisão da literatura, considera estudos já incluídos
Lupia et al. 2020 (151)	Revisão da literatura, considera estudos já incluídos
Zhang et al. 2020 (152)	Não apresenta resultados de pacientes cardiopatas

Dentre os estudos considerados elegíveis, três eram estudos descritivos publicados como carta ao editor da revista, foram sete séries de casos, cinco eram coortes retrospectivas e três revisões sistemáticas. Os estudos são descritos no texto abaixo e um resumo das principais características, participantes, resultados e rigor metodológico/risco de viés são sumarizadas na **Tabela 13**.

Em uma carta ao editor **Zeng et al. 2020** descrevem o protocolo de diagnóstico e tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), alterado devido aos casos de Covid-19, e adotado no Hospital Popular da Província de Sichuan, na China. O IAM requer um processo de diagnóstico e tratamento

de emergência e a pandemia de COVID-19 têm afetando esse processo. Os autores orientam que pacientes com IAM com sintomas de febre, e suspeita de infecção por SARS-CoV-2, sejam isolados na enfermaria para realização do teste rápido de diagnóstico. Os pacientes com suspeita ou diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 devem iniciar imediatamente a terapia trombolítica, pois o teste de diagnóstico de SARS-CoV-2 pode atrasar o tempo de reperfusão de emergência. Os pacientes de alto risco e com contraindicações para trombólise precisam ser avaliados quanto ao risco de infecção e o benefício da intervenção coronária percutânea primária (153).

Tam et al. (2020) relatam suas experiências com o gerenciamento de um programa de intervenção percutânea primária (PCI) durante os primeiros dias do surto de COVID-19 no Hospital Queen Mary em Hong Kong. Foram incluídos pacientes com STEMI, que realizaram PCI e foram admitidos no período de 25 de janeiro de 2020 a 10 de fevereiro de 2020 (n=7). Estes pacientes foram comparados com dados de 108 pacientes com STEMI, tratados com PCI no período de 1 de fevereiro de 2018 a 31 de janeiro de 2019(154).

Joob, B. e Wiwanitkit, V. (2020) escreveram uma carta ao editor informando sobre os riscos de arritmias em pacientes com COVID-19. Os autores avaliaram os dados de três estudos (56,155,156), realizaram uma análise somativa dos dados disponíveis para calcular a taxa esperada de arritmia nos pacientes com COVID-19. Ao todo foram 314 casos analisados, nesses a linfocitopenia foi detectada em 16 casos. A taxa esperada de arritmia é de 4,46% (intervalo de confiança de 95% = 2,67% -7,44%) (157). A arritmia é uma possível apresentação clínica incomum da nova doença, no entanto, o mecanismo exato da arritmia é desconhecido. Os autores não informaram o método estatístico utilizado para calcular a taxa de arritmia.

No estudo retrospectivo de **Chen et al. 2020** todos os casos confirmados de Covid-19 do Hospital Wuhan Jinyintan, de 1 a 20 de janeiro de 2020, foram avaliados e acompanhados até 25 de janeiro de 2020. Foram incluídos 99 pacientes, sendo que 40 (40%) apresentavam doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Todos os pacientes foram tratados isoladamente, 75 (76%) pacientes receberam tratamento antiviral, incluindo oseltamivir (75 mg a cada 12 h, por via oral), ganciclovir (0,25 g a cada 12 h, por via intravenosa) e comprimidos de lopinavir e ritonavir (500 mg duas vezes ao dia, por via oral). A duração do tratamento antiviral foi de 3 a 14

dias. A maioria dos pacientes recebeu tratamento antibiótico, 25 (25%) pacientes foram tratados com um único antibiótico e 45 (45%) pacientes receberam terapia combinada. Os pacientes (n=19) também foram tratados com succinato de metilprednisolona sódica, metilprednisolona e dexametasona por 3 a 15 dias; 13 pacientes usaram ventilação mecânica não-invasiva por ventilador por 4-22 dias e quatro pacientes usaram um ventilador invasivo para auxiliar a ventilação por 3 a 20 dias. Até o final do estudo (25 de janeiro de 2020), 31 (31%) pacientes receberam alta e 11 (11%) pacientes haviam morrido; todos os outros pacientes (57, 58%) permaneceram no hospital. Dentre as mortes, oito pacientes tiveram linfopenia, sete tiveram pneumonia bilateral, cinco tinham mais de 60 anos, três tinham hipertensão, um era fumante compulsivo, dois pacientes tiveram pneumonia grave, um paciente teve insuficiência cardíaca, sepse e parada cardíaca súbita.

Guan et al. 2020 realizaram um estudo retrospectivo com os pacientes hospitalizados e ambulatoriais com Covid-19, confirmado por laboratório. Foram incluídos desde o primeiro caso (novembro de 2019) até os casos confirmados até 31 de janeiro de 2020. A idade média dos pacientes foi de 47 anos (35-58) e 59,2% eram do sexo masculino. Dos pacientes hospitalizados, 27 (2.5%) apresentavam doença coronariana e 15 (1.4%) dos pacientes apresentavam doença cerebrovascular. 14,9% eram hipertensos e 7,4% possuíam diabetes.

Huang et al., 2020 analisaram uma série de casos infectados com SARS-COV-2 e confirmados em laboratório por RT-PCR, admitidos em um hospital designado em Wuhan. Os resultados também foram comparados entre os pacientes que foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e os que não foram. O estudo relata as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, o tratamento e os resultados clínicos de 41 pacientes(78). Aqui relatamos os resultados relacionados a população específica deste relatório, pacientes cardiopatas com COVID-19 e desfechos cardíacos em pacientes com COVID-19. O estudo considerou para o diagnóstico de lesão cardíaca os níveis séricos de biomarcadores cardíacos estivessem acima do limite superior de referência do percentil 99, ou se novas anormalidades fossem mostradas na eletrocardiografia e ecocardiografia. De 41 pacientes hospitalizados 32% (13) apresentam

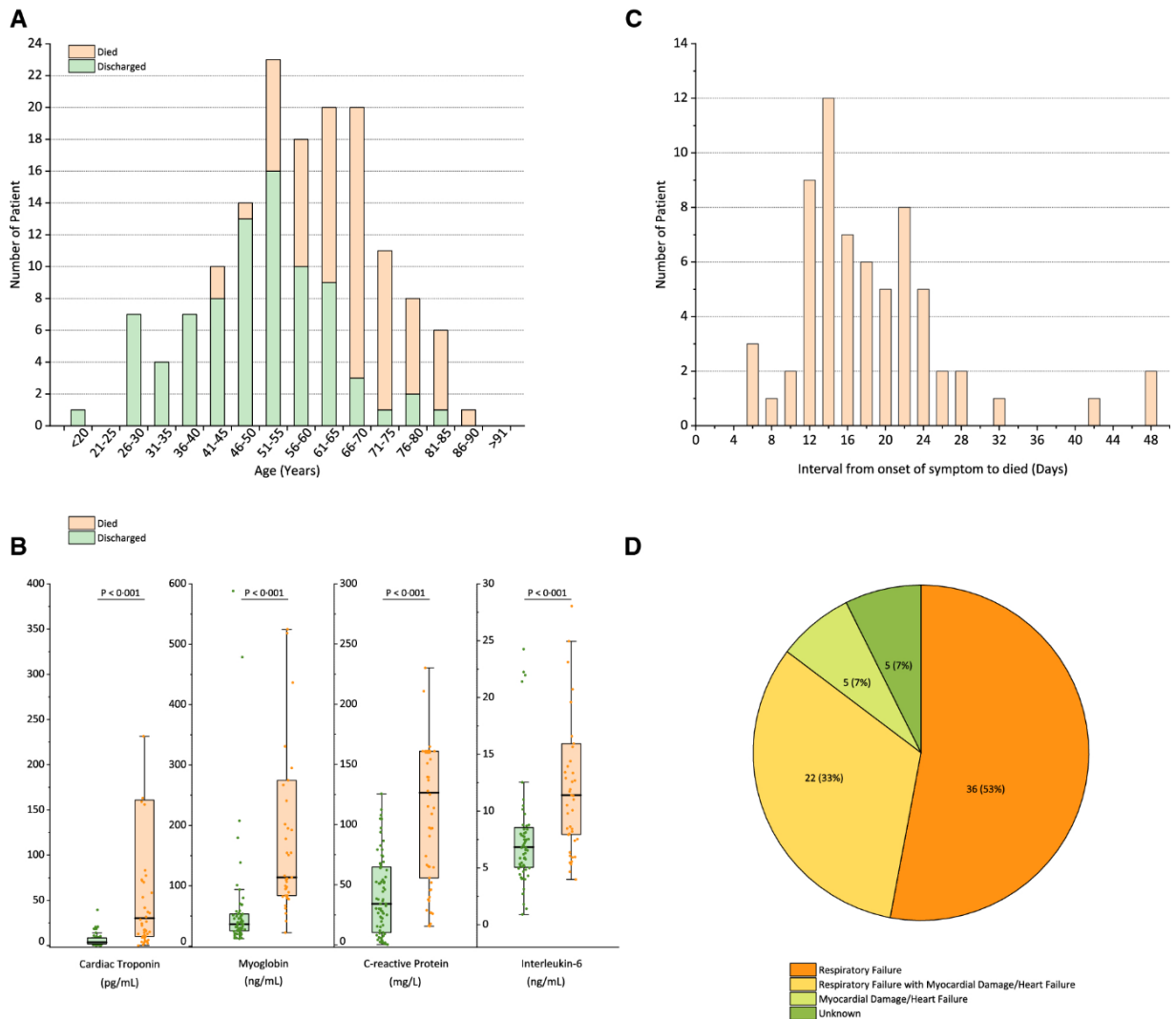
comorbidade, incluindo diabetes (8 [20%]), hipertensão (6 [15%]) e doenças cardiovasculares (6 [15%]).

Leung C. (2020) realizaram uma série de casos por meio dos dados clínicos de casos fatais publicados pelo governo chinês até 2 de fevereiro de 2020. Foram analisados 46 casos fatais de pacientes que tiveram COVID-19(158).O tempo desde o início dos sintomas a admissão hospitalar, comorbidades cardiovasculares e cerebrovasculares, e idade foram selecionadas como as variáveis independentes. Com exceção das comorbidades cardiovasculares e cerebrovasculares, todas as outras variáveis são significativas ao nível de 5%.

Liu et al. (2020) avaliaram os dados clínicos de 137 pacientes infectados com SARS-COV-2 admitidos nos departamentos de doenças respiratórias de nove hospitais na província de Hubei, na China, de 30 de dezembro de 2019 a 24 de janeiro de 2020. Os principais sintomas iniciais incluíram febre (112/137, 81,8%), tosse (66/137, 48,2%) e dor ou fadiga muscular (44/137, 32,1%), com outros sintomas iniciais menos típicos observados em baixa frequência, incluindo palpitações cardíacas, diarreia e dor de cabeça. Quase 80% dos pacientes tinham contagens normais ou diminuídas de glóbulos brancos e 72,3% (99/137) apresentavam linfocitopenia. Dentre os pacientes avaliados, 9,5% eram hipertensos, 10,2 % possuíam diabetes e 7,3% possuíam alguma doença cardio-cerebrovascular (156).

Ruan et al.(2020) conduziram um estudo retrospectivo, por meio das informações disponíveis no banco de dados do Hospital Jin Yin-tan e do Hospital Tongji. Foram avaliados 68 casos de morte (68/150, 45%) e 82 casos de alta (82/150, 55%) com infecção confirmada laboratorialmente por SARS - CoV-2.Com base na análise dos dados clínicos, os autores afirmam que alguns pacientes morreram de miocardite fulminante(159). Os resultados são apresentados na **Figura 17**abaixo.

Figura 17. A Distribuição etária de pacientes com COVID-19 confirmado; b parâmetros laboratoriais chave para os resultados de pacientes com COVID-19 confirmado; c intervalo entre o início do sintoma e a morte de pacientes com COVID-19 confirmado; d resumo da causa da morte de 68 pacientes mortos com COVID-19 confirmado.



Na série de casos descrita por **Wang et al. (2020)**, 138 pacientes confirmados com COVID-19, admitidos no Hospital Zhongnan em Wuhan, China, no período de 1 a 28 de janeiro de 2020; foram acompanhados até 3 de fevereiro de 2020. A idade média dos pacientes foi de 56 anos, 31,2% dos pacientes eram hipertensos, 10,1% possuíam diabetes, 19,6% apresentavam alguma doença cardíaco-cerebrovascular e 7,2% possuíam lesão cardíaca. Destes pacientes, 26% necessitaram de internação na UTI, devido a complicações, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (22

[61,1%]), arritmia (16 [44,4%]) e choque (11 [30,6 %]) e 4,3% vieram a óbito (56).

Wu et al. (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 201 pacientes com COVID-19 confirmado, do Hospital Wuhan Jinyintan na China, entre 25 de dezembro de 2019 e 26 de janeiro de 2020. Os pacientes foram acompanhados até 13 de fevereiro de 2020. A idade mediana foi de 51 anos (intervalo interquartil, 43-60 anos). Oitenta e quatro pacientes (41,8%) desenvolveram a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e desses 84 pacientes, 44 (52,4%) morreram. Naqueles que desenvolveram a SDRA, comparados aos que não o fizeram, mais pacientes apresentaram dispnéia (50 de 84 [59,5%] e 30 de 117 [25,6%], respectivamente (44).

Xu et al. (2020) avaliaram as características clínicas e de imagem de pacientes infectados com SARS-CoV-2, confirmados laboratorialmente com PCR. Os dados foram coletados entre 23 de janeiro de 2020 e 4 de fevereiro de 2020 em um hospital em Guangzhou, China (Guangzhou Eighth People's Hospital). Foram incluídos 90 pacientes, com idade mediana de 50 anos (faixa etária de 18 a 86 anos). Todos os pacientes infectados com SARS-CoV-2 incluídos foram submetidos à tomografia computadorizada de tórax (TC) sem contraste. A presença de comorbidades nestes pacientes foram de 17 (19%) eram hipertensos, 5 (6%) possuíam diabetes e 3 (3%) apresentavam alguma doença cardiovascular (160).

Yang et al. (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo, com os pacientes adultos gravemente enfermos com COVID-19, admitidos na UTI do hospital Wuhan Jin Yin-tan (Wuhan, China) entre dezembro de 2019 e 26 de janeiro de 2020. Os dados foram comparados entre sobreviventes e não sobreviventes. Dos 710 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, 52 pacientes adultos gravemente enfermos foram incluídos no estudo. A idade média dos pacientes foi de 59,7 anos de idade, 35 (67%) eram homens, 21 (40%) tinham doenças crônicas, 12 (23%) apresentaram lesão cardíaca (51).

Zhang et al. (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo, por meio da análise dos registros médicos eletrônicos de 140 pacientes hospitalizados, com resultado confirmado de infecção viral por SARS-CoV-2. A idade média dos pacientes foi de 57,0 anos. Os sintomas mais frequentes foram: febre (91,7%), tosse (75,0%), fadiga (75,0%) e sintomas gastrointestinais (39,6%). As comorbidades mais comuns foram hipertensão

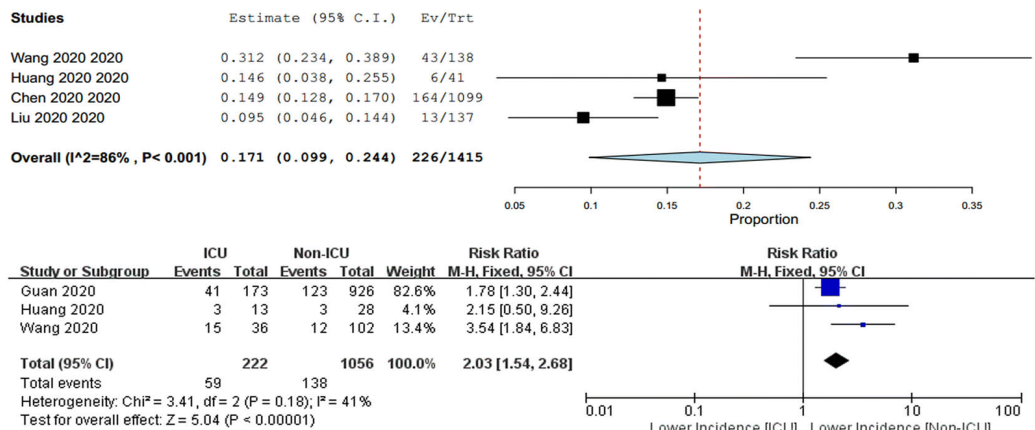
(30,0%) e diabetes mellitus (12,1%). Níveis significativamente mais altos de dímero D, proteína C reativa e procalcitonina foram associados a pacientes graves em comparação com pacientes não graves (todos $p < 0,001$). A idade média foi de 64 anos em casos graves, comparada para 51,5 anos em casos não graves ($P < 0,001$). A presença de comorbidades foi significativamente maior nos casos mais graves comparada aos não graves (79,3% vs 53,7%, $p = 0,002$, respectivamente)(161).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado por **Zhou et al. (2020)** com 191 pacientes confirmados laboratorialmente com COVID-19, que haviam recebido alta ou óbito até 31 de janeiro de 2020, no Hospital de Jinyintan e no Hospital de Pneumologia de Wuhan, China. Dos pacientes analisados, 137 tiveram alta e 54 vieram a óbito. Os pacientes gravemente doentes nas províncias foram transferidos para esses hospitais até 1ª de fevereiro. No total, 91 (48%) dos 191 pacientes apresentaram comorbidades, sendo 30% com hipertensão arterial sistêmica, 19% com diabetes e 8% com doença coronariana(162). Uma das limitações deste estudo é que o número de pacientes internados não representa toda a população infectada, portanto o número de mortes não reflete a verdadeira mortalidade do COVID-19.

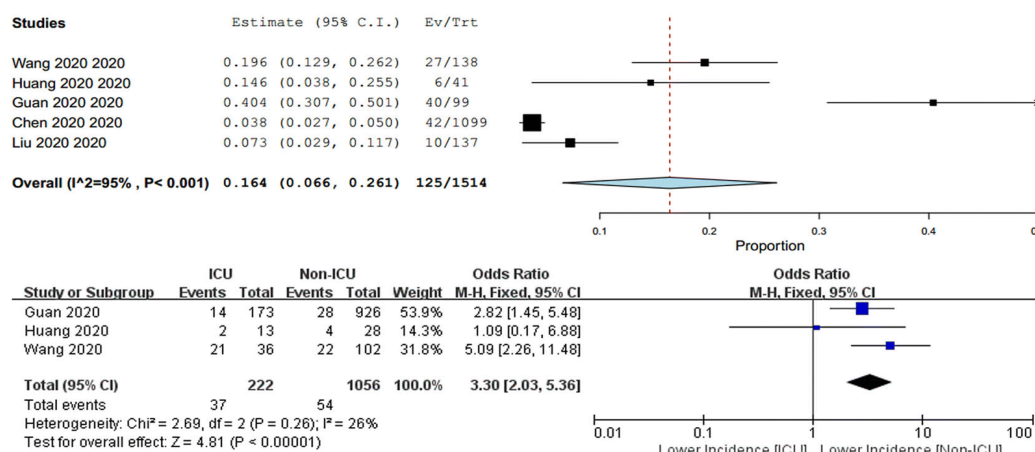
Li et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de estudos que relataram a prevalência de doenças metabólicas cardiovasculares no COVID-19 e compararam as incidências de comorbidades em UTI / pacientes graves e não UTI / graves. Os autores realizaram buscas no Embase e PubMed por estudos relevantes. Um total de seis estudos observacionais, com 1527 pacientes foram incluídos nesta análise. As proporções de hipertensão, doença cardíaco-cerebrovascular e diabetes em pacientes com COVID-19 foram de 17,1%; 16,4% e 9,7%, respectivamente. Os resultados da meta-análise, representam a comparação das incidências das três doenças em pacientes de UTI / grave e não UTI / grave, e são descritos na figura abaixo; os pesos foram calculados a partir da análise do modelo de efeitos aleatórios binários. Os valores representam proporções das três doenças nos pacientes com COVID-19 e IC95%. A análise da heterogeneidade foi realizada pelo teste Q, a variação entre os estudos (índice I^2) (55). Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela, devido as diversas inconsistências metodológicas presentes (**Figura 18**).

Figura 18. Meta-análise da proporção de pacientes com hipertensão, doença cardio-cerebrovascular e diabetes nos casos de COVID-19.

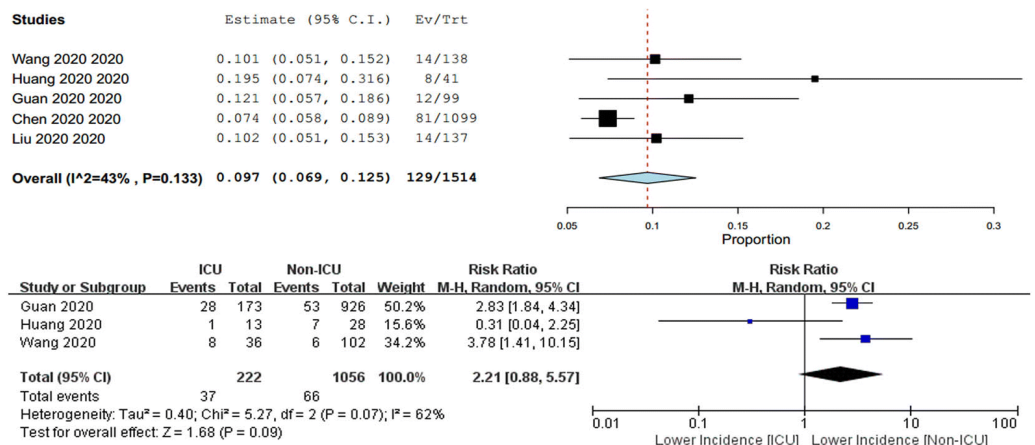
A Hypertension



B Cardia-cerebrovascular disease

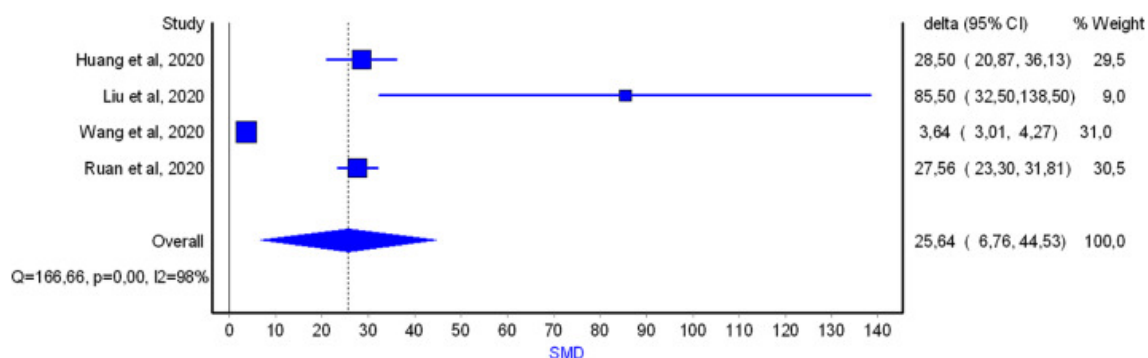


C Diabetes



Lippi et al. (2020) em uma carta ao editor descreveram a revisão da literatura e meta-análise realizadas no intuito de avaliar se a medida da troponina I cardíaca (cTnI) ou da troponina cardíaca T (cTnT) pode ajudar a prever gravidade clínica dos pacientes com COVID-19. Foi calculada a diferença média padronizada (SMD) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores de cTnI ou cTnT em pacientes com COVID-19 com ou sem doença grave (163). Foram identificadas 81 referências e após a seleção conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos, quatro estudos foram incluídos na meta-análise (56,78,156,159). Todos os estudos foram realizados na China, incluindo um número total de 341 pacientes (123 com doença grave; 36%), o tamanho da amostra variou entre 12 e 150. Embora a heterogeneidade tenha sido consideravelmente alta (I^2 : 98%; $p < 0,001$), verificou-se que os valores de cTnI aumentaram significativamente em pacientes com COVID-19 com doença grave do que naqueles sem a doença grave (SMD, 25,6 ng/L; IC 95%, 6,8-44,5 ng/L) (**Figura 19**).

Figura 19. Diferença média padronizada (SMD) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) dos valores de troponina cardíaca I (cTnI) em pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) com ou sem doença grave.



Yang et al (2020b) realizaram uma revisão sistemática de estudos que relataram a prevalência de comorbidades nos pacientes com COVID-19 e o risco de doenças subjacentes em pacientes graves em comparação com pacientes não graves. Foram incluídos oito estudos na meta-análise, com um total de 46.248 pacientes com COVID-19 (164). Os resultados das meta-análises das proporções de pacientes com hipertensão, diabetes, doenças do sistema respiratório, doenças cardiovasculares e os riscos de comorbidades

em pacientes graves em comparação com pacientes não graves são apresentados nas **Figuras 21 e 22** abaixo.

Figura 20. Meta-análise da proporção de comorbidades nos casos COVID-19. A, B, C, D representam proporções de hipertensão, diabetes, doenças do sistema respiratório e doenças cardiovasculares.

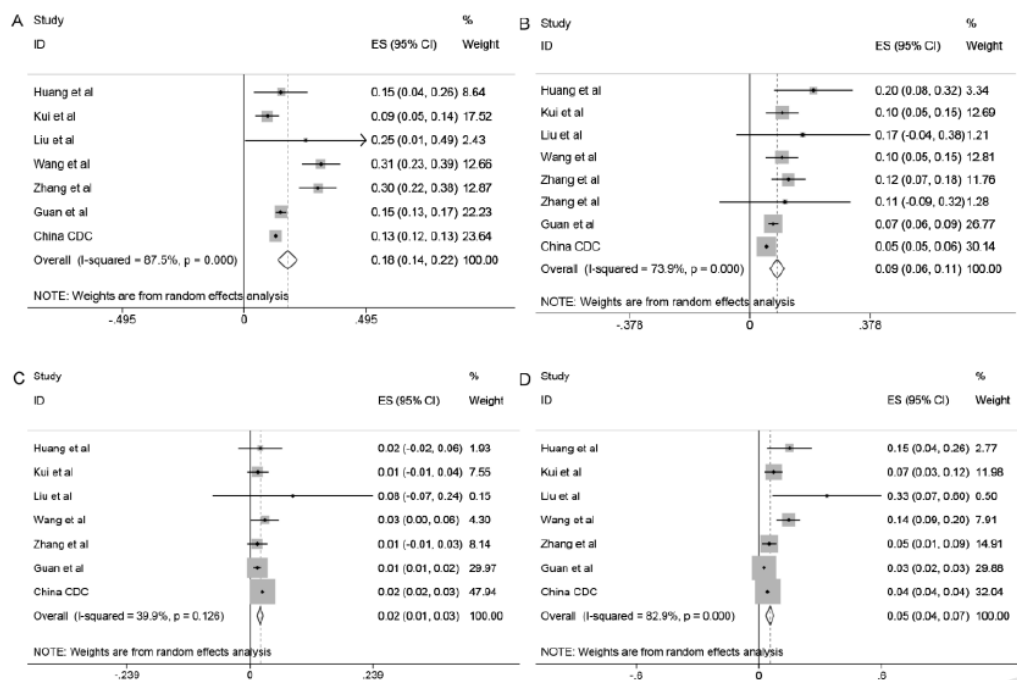
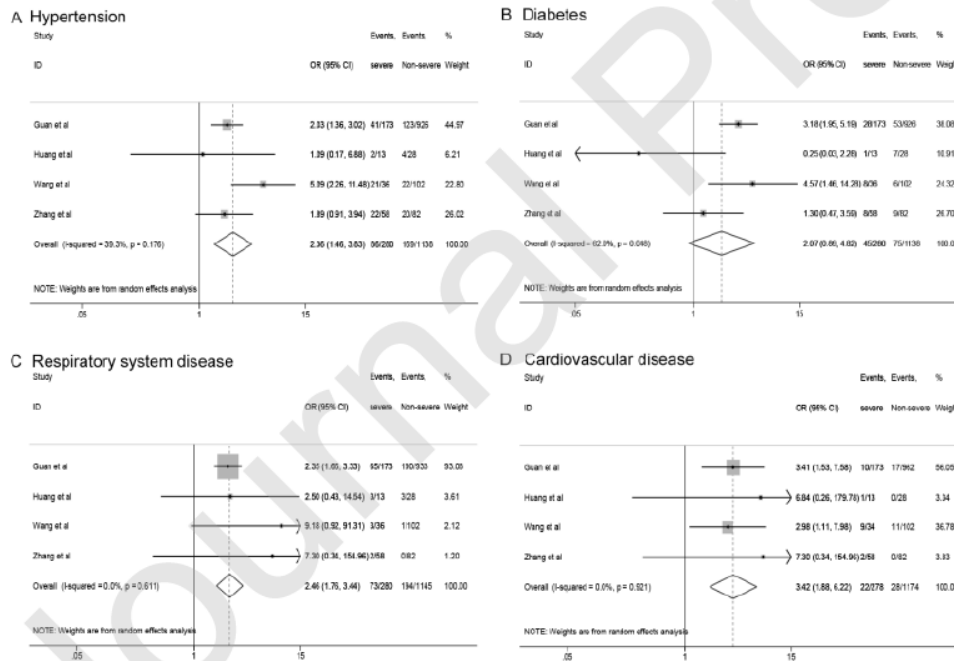


Figura 21. Risco de comorbidades em pacientes graves em comparação com pacientes não graves, (A) hipertensão, (B) diabetes, (C) doença do sistema respiratório, (D) doença cardiovascular.



CORONAVÍRUS
C O V I D - 1 9

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados			Risco de viés
		dados do ano anterior.	Início dos sintomas até o primeiro contato médico	318 (75–458)	82,5 (32,5–195)	
			Chegada ao laboratório de cateterismo	33 (21–37)	20,5 (16–27,75)	
Joob, B. e Wiwanitkit, V. 2020	Observacional descritivo (carta ao editor)	Análise de 314 casos de COVID-19 (56,155,156)	314 casos de COVID-19: 16 tiveram linfocitopenia; taxa esperada de arritmia: 4,46% (IC 95% = 2,67% -7,44%).			Alto (carta ao editor)
Chen et al., 2020	Série de casos	99 pacientes com COVID-19	40 (40%) apresentavam doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.			Alto (série de casos)
Guan et al., 2020	Série de casos	1099/7736 (14,2%) pacientes que foram hospitalizados em 552 locais na china, em janeiro de 2020	27 (2,5%) dos pacientes apresentavam doença coronariana 15 (1,4%) dos pacientes apresentavam doença cerebrovascular Sobre a gravidade da Doença: De 926 pacientes não graves: 17 (1,8%) tinham doença coronariana E de 173 pacientes graves: 10 (5,8%) tinham doença coronariana Dos pacientes com doença coronariana, 6 (9,0%) apresentaram o desfecho primário. Dentre os pacientes com doença cerebrovascular 4 (6,0%) apresentaram o desfecho primário. Desfecho final foi composto de: admissão para uma unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica ou morte.			Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés			
Huang et al., 2020	Série de casos	de 41 pacientes com COVID-19 atendidos entre 16 dez de 2019 a 02 jan 2020 em Wuhan, China.	Não houve diferenças significantes entre os pacientes que estavam na UTI (n=13) e o que não estavam (n=28) quanto a presença de doença cardiovascular no início do estudo, 3 (23%) e 3 (11%), p= 0,32, respectivamente. Todos os pacientes apresentaram pneumonia ao final do estudo. As complicações comuns incluíram Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (12 [29%] de 41 pacientes), seguida por RNAemia (6 [15%]), lesão cardíaca aguda (5 [12%]) e infecção secundária (4 [10%]); Complicações mais frequentes em pacientes de UTI vs. os que não adentraram UTI: -Síndrome respiratória aguda 11 (85%) vs 1 (4%), p<0,001; -Dano cardíaco agudo, 4 (31%) vs 1 (4%), p=0,017; -Dano renal agudo 3 (23%) vs 0, p=0,027; -Infecção secundária 4 (31%) vs 0, p=0,0014; -Uso de corticoides 6 (46%) vs 3 (11%), p=0,013.	Alto (série de casos)			
Leung C. 2020	Série de casos	de 46 óbitos de pacientes com COVID-19	Prevalência comorbidades pulmonares: 16,3% (n = 43, IC 95% 6,8% - 30,7%); Prevalência comorbidades cardiovasculares e cerebrovasculares: 23,3% (n = 43, IC 95% 11,8% - 38,6%); Bronquite crônica (15,6%); Doença coronariana (13,3%). Quadro 31. Regressão do tempo transformado em log desde a internação até o óbito <table><tr><td>Variável dependente</td><td>Registro (hora da internação até a morte)</td><td>A mudança percentual no tempo de</td></tr></table>	Variável dependente	Registro (hora da internação até a morte)	A mudança percentual no tempo de	Alto (série de casos)
Variável dependente	Registro (hora da internação até a morte)	A mudança percentual no tempo de					

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados					Risco de viés
				Coeficientes	IC 95%	P	internação resultou de uma alteração de uma unidade na variável independente	
			Constante	4.471	2.788, 6.153	0		
			Tempo desde o início dos sintomas até a internação hospitalar (dias)	-0,089	-0,170, -0,009	0,031	-8,549	
			Anos de idade)	-0,026	-0,048, -0,005	0,018	-2.600	
			Comorbidades cardiovasculares e cerebrovasculares	-0,6	-1,233, 0,033	0,062	-45.134	
			R ²	0,327				
Ruan et al. (2020)	Série de casos	de 150 pacientes com COVID-19	63% (43/68) pacientes no grupo óbito e 41% (34/82) no grupo da alta apresentavam comorbidade (p = 0,0069). Pacientes com doenças cardiovasculares apresentam um risco significativamente aumentado de morte quando estão infectados com SARS-CoV-2 (p < 0,001). 6% (11/68) dos pacientes do grupo óbito teve infecções secundárias e 1% (1/82) dos pacientes do grupo da alta teve infecções secundárias (p = 0,0018).					Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Liu et al. (2020)	Série de casos	de 137 pacientes com COVID-19, de 9 hospitais terciários em Hubei3/, no período de 12/2019 à 01/2020	A idade média dos pacientes foi de 57 anos (20-83), 44,5% eram do sexo masculino. Presença de metabólicas cardiovasculares: Hipertensão: 9,5% Diabetes: 10,2% Doença cárdio-cerebrovascular: 7,3 %	Alto (série de casos)
Wang et al., 2020	Série de casos	de 138 pacientes hospitalizados no Zhongnan Hospital of Wuhan University, com confirmação de COVID-19. mediana de idade de 56 anos e 54,3% eram homens. 102 não	Diferenças significantes de características basais entre pacientes de UTI <i>versus</i> Não UTI: -Idade, mediana (IQR): 66 (57-78) vs. 51 (37-62) (p<0,001); -Comorbidades gerais, N (%): 26 (72,2) vs. 38 (37,3), p<0,001; -hipertensão, N (%): 21 (58,3) vs. 22 (21,6), p<0,001; -Doença cardiovascular, N (%): 9 (25,0) vs. 11 (10,8), p=0,04; -Diabetes, N (%): 8 (22,2) vs. 6 (5,9), p=0,009; -Doença cerebrovascular: 6 (16,7) vs. 1 (1,0), p=0,001; -Anorexia, N (%): 24 (66,7) vs. 31 (30,4), p<0,001; -Dispneia, N (%): 23 (63,9) vs. 20 (19,6), p<0,001; -faringalgia, N (%): 12 (33,3) vs. 12 (11,8), p=0,003; -Tonteira, N (%): 8 (22,2) vs. 5 (4,9), p=0,007; -Dor abdominal, N (%): 3 (8,3) vs. 0 (0), p=0,02. Diferenças em complicações presentes entre aqueles que foram para UTI <i>versus</i>	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
		receberam cuidados intensivos e 36 foram adentraram um UTI.	sem cuidados intensivos, N (%): -Choque: 11 (30,6) vs. 1 (1,0), $p < 0,001$; -dano cardíaco agudo: 8 (22,2) vs. 2 (2,0), $p < 0,001$; -arritmia: 16 (44,4) vs. 7 (6,9), $p < 0,001$; -Síndrome respiratória aguda: 22 (61,1) vs. 5 (4,9), $p < 0,001$.	
Zhang et al. 2020	Coorte retrospectiva	140 pacientes com COVID-19	Presença de comorbidades: pacientes não graves vs paciente grave Presença de comorbidades em geral: 44 (53,7%) vs 46 (79,3%), $p = 0,002$ Hipertensão: 20 (24,4%) vs 22 (37,9%), $p = 0,85$ Diabetes mellitus: 9 (11,0%) vs 8 (13,8%), $p = 0,615$ Função hepática anormal: 4 (5,0%) vs 4 (6,9%) , $p = 0,718$ Gastrite crônica e úlcera gástrica: 5 (6,1%) vs 2 (3,4%), $p = 0,700$ Cardiopatía coronariana: 3 (3,7%) vs 4 (6,9%), $p = 0,448$ Hiperlipidemia: 5 (6,1%) vs 2 (3,4%), $p = 0,700$ Colelitíase: 2 (2,4%) vs 4 (6,9%), $p = 0,232$ Arritmia: 1 (1,2%) vs 4 (6,9%), $p = 0,160$ Histórico de cirurgias 19 (23,2%) vs 19 (32,8%), $p = 0,209$ Intervenção cardíaca: 0 (0) vs 3 (5,2%), $p = 0,069$	Moderado (Newcastle-Ottawa Scale)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Zhou et al. 2020	Coorte retrospectiva	191 pacientes adultos com confirmação de COVID-19 (135 do Jinyintan Hospital e 56 do Wuhan Pulmonary Hospital)	91 (48%) pacientes apresentavam comorbidade: hipertensão (58 [30%]), diabetes (36 [19%]) e doença coronariana (15 [8%]). Presença de diabetes, hipertensão e doença coronariana está relacionado ao maior risco de morte por COVID-19. Além disso, Idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, tempo de protrombina, creatinina e procalcitonina também foram associados à morte (análise univariada). Fatores como idade avançada OR = 1,10 (1,03–1,17), p=0,0043; SOFA score OR = 5,65 (2,61–12,23), p<0,0001; e D-dímero >1 µg/mL OR = 18,42 (2,64–128,55), p=0,0033 foram relacionados com o risco de morte por COVID-19 (análise multivariada).	Baixo (Newcastle-Ottawa Scale)
Yang et al., 2020	Coorte retrospectiva	52 pacientes graves, com COVID-19	32 (61,5%) vieram a óbito aos 28 dias de internação; Duração mediana da admissão na UTI até a morte foi de 7 (3-11) dias para os não sobreviventes. Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes eram: mais velhos (64,6 anos [11,2] vs 51,9 anos [12,9]), com maior probabilidade de desenvolver SDRA (26 [81%] pacientes vs 9 [45%] pacientes), com maior probabilidade de receber ventilação mecânica (30 [94%] pacientes vs 7 [35%] pacientes), de forma invasiva ou não invasiva.	Moderado (Newcastle-Ottawa Scale)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			A maioria dos pacientes apresentou lesão da função orgânica, incluindo 35 (67%) com SDRA, 15 (29%) com lesão renal aguda, 12 (23%) com lesão cardíaca, 15 (29%) com disfunção hepática e um (2%) com pneumotórax, 37 (71%) pacientes necessitaram de ventilação mecânica. A infecção adquirida no hospital ocorreu em sete (13,5%) pacientes.	
Xu et al., 2020	Coorte retrospectiva	90 pacientes confirmados com SARS-CoV-2	Presença de comorbidades: Hipertensão: 17 (19%) Diabetes: 5 (6%) Doença cardiovascular: 3 (3%) Derrame pleural (4%), derrame pericárdico (1%), linfadenopatia torácica (1%) e enfisema pulmonar (0%) foram achados de imagem incomuns nesses pacientes.	Moderado (Newcastle-Ottawa Scale)
Wu et al., 2020	Coorte retrospectiva	201 pacientes com pneumonia por COVID-19 confirmada no Jinyintan Hospital in Wuhan, China	Comorbidades: pacientes com hipertensão 39 (19,4%), diabetes 22 (10,9%) e doença cardiovascular 8 (4,0%). Presença de comorbidades em pacientes sem SDRA (n = 117) vs com SDRA (n = 84), Diferença (IC95%): - Hipertensão: 16 (13,7%) vs 23 (27,4%); 13,7 (IC95%: 1,3 a 26,1), p= 0,02 - Diabetes: 6 (5,1%) vs 16 (19,0%); 13,9 (IC95%: 3,6 a 24,2), p= 0,002 - Doença cardíaca: 3 (2,6%) vs 5 (6,0%); 3,4 (IC95%: -3,4 a 10,2), p= 0,40	Moderado (Newcastle-Ottawa Scale)

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Lippi et al. (2020)	Revisão sistemática com meta-análise (carta ao editor)	341 pacientes com COVID-19, advindos de quatro estudos (56,78,156,159)	Total de 341 pacientes (123 com doença grave; 36%), o tamanho da amostra variou entre 12 e 150. Os valores de cTnI aumentaram significativamente em pacientes com COVID-19 com doença grave do que naqueles sem a doença grave (SMD, 25,6 ng/ L; IC 95%, 6,8-44,5 ng / L), (I ² : 98%; p <0,001) (Figura 19).	Qualidade baixa (AMSTAR-2)
Li et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise	1527 pacientes com COVID-19 advindos de seis estudos observacionais	Pacientes com COVID-19 em UTI vs os que não foram para UTI: -Maior prevalência de hipertensão: 28,8% <i>versus</i> 14,1% (RR 2,03, IC95% 1,54; 2,68) I²=41%; -Maior prevalência de doença cardia-cerebrovascular: 16,7% <i>versus</i> 6,2% (OR 3,30, IC95% 2,03; 5,36) I²=26%; -Maior incidência de dano cardíaco: RR = 13,48 (95%IC 3,60; 50,47). Pelo menos 8,0% dos pacientes com COVID-19 sofreram lesão cardíaca aguda. A incidência de lesão cardíaca aguda foi cerca de 13 vezes maior na UTI / pacientes graves em comparação com a não UTI / pacientes graves. O estudo indica que a presença de doenças cardiovasculares é um indicador de direcionamento para UTI. No entanto, é preciso considerar as inadequações e inconsistências do presente estudo.	Qualidade criticamente baixa (AMSTAR-2)

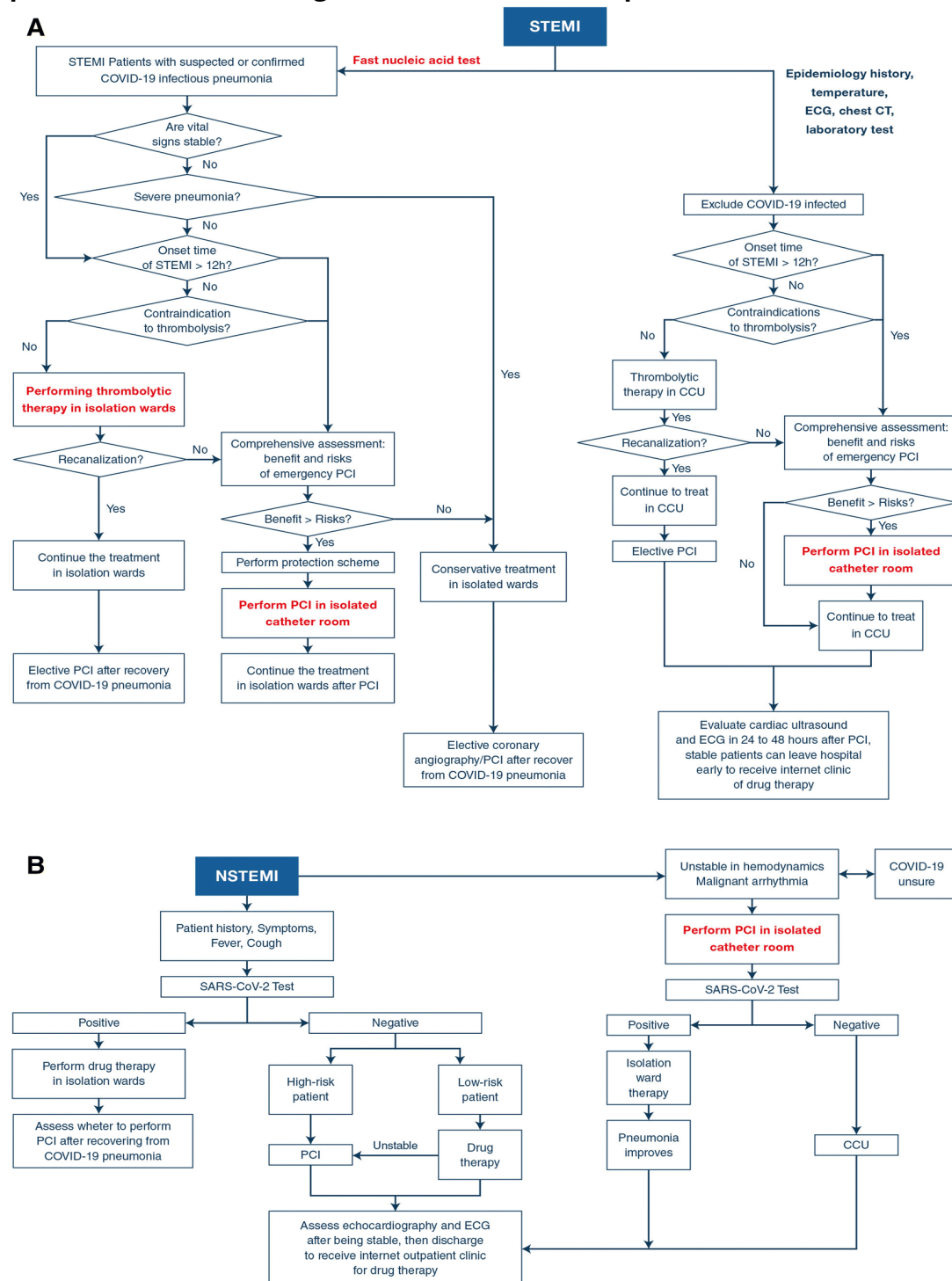
Autor, ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Yang et al., 2020b	Revisão sistemática com meta-análise	46.248 pacientes com COVID-19, advindos de oito estudos observacionais	Sintoma clínico mais prevalente: febre (91 ± 3, IC 95% 86-97%); tosse (67 ± 7, IC 95% 59-76%); fadiga (51 ± 0, 95% CI 34-68%) e dispnéia (30 ± 4, 95% CI 21-40%). Comorbidades mais prevalentes: hipertensão (17 ± 7, IC 95% 14-22%), diabetes (8 ± 6, IC 95% 6-11%), doenças cardiovasculares (5 ± 4, IC 95% 4-7%) e doenças do aparelho respiratório (2 ± 0, IC 95% 1-3%). Um risco maior de hipertensão, doença do sistema respiratório e doenças cardiovasculares no grupo grave em comparação com os não graves foi (OR 2,36, IC 95%: 1,46-3,83), (OR 2,46, IC 95%: 1,76-3,44) e (OR 3,42, IC 95%: 1,88-6,22), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa no grupo diabetes (OR 2,07, IC 95%: 0,89-4,82).	Qualidade baixa (AMSTAR-2)

Considerações finais

Pacientes com doença cardiovascular são especialmente vulneráveis a infecções respiratórias. Complicações cardíacas, incluindo insuficiência cardíaca, arritmia ou infarto do miocárdio são comuns em pacientes com pneumonia (165), e como de se esperar também foram relatadas nos pacientes com COVID-19. Os estudos incluídos descrevem a prevalência de pacientes com COVID-19 que são cardiopatas entre 3 a 40% dos pacientes. E os resultados destes estudos indicam que pessoas com doença cardiovascular estão entre os indivíduos de maior risco para desenvolver as complicações por COVID-19 e morte.

Os sintomas de COVID-19 podem mascarar os sintomas de infarto agudo do miocárdio ou de descompensação de insuficiência cardíaca, por isso é necessário estabelecer protocolos específicos para este subgrupo como o que foi relatado por **Shen et al. 2020** no Hospital Popular da Província de Sichuan, na China. A figura abaixo descreve o fluxo de atendimento para os casos de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) e de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) (**Figura 22**).

Figura 22. Protocolo do Hospital Popular da Província de Sichuan (China) para pacientes com infarto agudo do miocárdio e suspeita de COVID-19.



STEMI: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; NSTEMI: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; PCI: intervenção coronária percutânea primária; CCU: coronary care unit. Fonte:

Zheng et al., 2020 (153).

O relato de **Tam et al. (2020)**, dos atendimentos de pacientes com IAM na época do surto de COVID-19, identifica duas áreas de preocupação para pacientes que necessitam de cuidados cardíacos agudos em tempos de pandemia: primeiro o atraso em buscar o sistema de saúde e segundo o atraso no tratamento (154). Os motivos de pacientes com IAM demorar mais a buscar o sistema de saúde na época do surto de COVID-19 são multifatoriais e podem incluir o medo do paciente de contrair uma infecção ou por serviços médicos de emergência limitados devido a sobrecarga sistêmica. E quanto ao processo de atendimento destes pacientes, os protocolos devem ser adequados a atual situação de emergência, como o proposto por Shen et al. 2020.

Outro desfecho relatado nos estudos foi a lesão cardíaca, de 7 a 20% dos pacientes com COVID-19. Ruan et al. (2020) foi o primeiro estudo a relatar que a infecção por SARS-CoV-2 pode causar miocardite fulminante. Este é um alerta para os médicos monitorar além dos sintomas de disfunção respiratória os de lesão cardíaca.

Os resultados apresentados por Lippi et al. (2020) indicam que os valores de cTnI aumentam significativamente em pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2 em comparação com aqueles com formas mais brandas de doença. Os autores propõe que a medida inicial dos biomarcadores de dano cardíaco imediatamente após a hospitalização por infecção por SARS-CoV-2, bem como o monitoramento longitudinal durante a internação hospitalar, sejam realizados para identificar um subconjunto de pacientes com possível lesão cardíaca e, assim, prever a progressão de COVID-19 em direção a um quadro clínico pior.

A American College of Cardiology (ACC) emitiu um boletim com orientações clínicas da COVID-19 para a equipe de assistência cardiovascular, que incluem medidas de prevenção da contaminação, isolamento dos pacientes, uso de EPIs, cautela na administração de fluidos, além disso orientam que os pacientes se mantenham atualizados com as vacinas, especialmente a vacina pneumocócica e a vacina contra a gripe. E que sejam desenvolvidos Protocolos para o diagnóstico, triagem, isolamento e tratamento de pacientes com COVID-19 e com complicações cardiovasculares e protocolos específicos para o manejo do IAM no contexto de um surto de COVID-19, para pacientes com e sem diagnóstico de COVID-

19, pois os sintomas clássicos e apresentação de IAM podem ser ofuscados no contexto do COVID-19, resultando em subdiagnóstico(166).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia também emitiu um boletim com as seguintes recomendações para pacientes com DCV (167):

- Que os pacientes com COVID-19 e DCV sejam estratificados ambulatorialmente;
- Manutenção dos medicamentos (inibidores de enzima conversora de angiotensina -iECA, bloqueadores de receptores de angiotensina - BRA, tiazolidinodionas e ibuprofeno), tanto no tratamento da hipertensão arterial sistêmica como insuficiência cardíaca. Mas, para os pacientes com COVID-19, sugerem uma avaliação individualizada, ponderando o risco cardiovascular da suspensão dos fármacos e o risco potencial de complicações da doença.
- Monitoramento da função cardiovascular por meio de ecocardiogramatranstorácico com Doppler, monitorização eletrocardiográfica e dosagem de biomarcadores como a troponina e o dímero D nos pacientes sintomáticos com infecção suspeita ou confirmada, com doença cardiovascular prévia ou manifestando-se com descompensação cardíaca aguda ou nos portadores da forma grave da doença.
- Nos casos graves de COVID-19 em paciente cardiopata considerar uma estratégia hemodinâmica personalizada devido ao risco aumentado de hipervolemia e de outras complicações.
- Pacientes portadores de DCV mantenham uma dieta adequada, sono regular, atividade física, evitem a exposição ao tabagismo e ao etilismo.

Recomendações

Pacientes com doença cardiovascular com infecção por SARS-CoV-2 devem ser monitorizados por eletrocardiográfica, ecocardiográfica e hemodinâmica, associadas à dosagem seriada de troponinas e dímero D (marcadores de mau prognóstico) e acompanhados quanto as possíveis complicações.

23 APÊNDICE 11

PERGUNTA: Existem recomendações específicas para pacientes oncológicos?

Desenho de estudo

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

Crerérios de elegibilidade

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

Serão excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.

Fontes de dados

Para responder a estas questões, procuramos por evidências científicas nos sítios das bases de dados primárias (Medline e Embase) e registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov). A intenção é angariar o maior volume de evidências possível em tempo hábil.

Estratégias de busca

Bases Primárias

As buscas foram realizadas no dia 20 de março de 2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 32** abaixo.

Quadro 32: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas

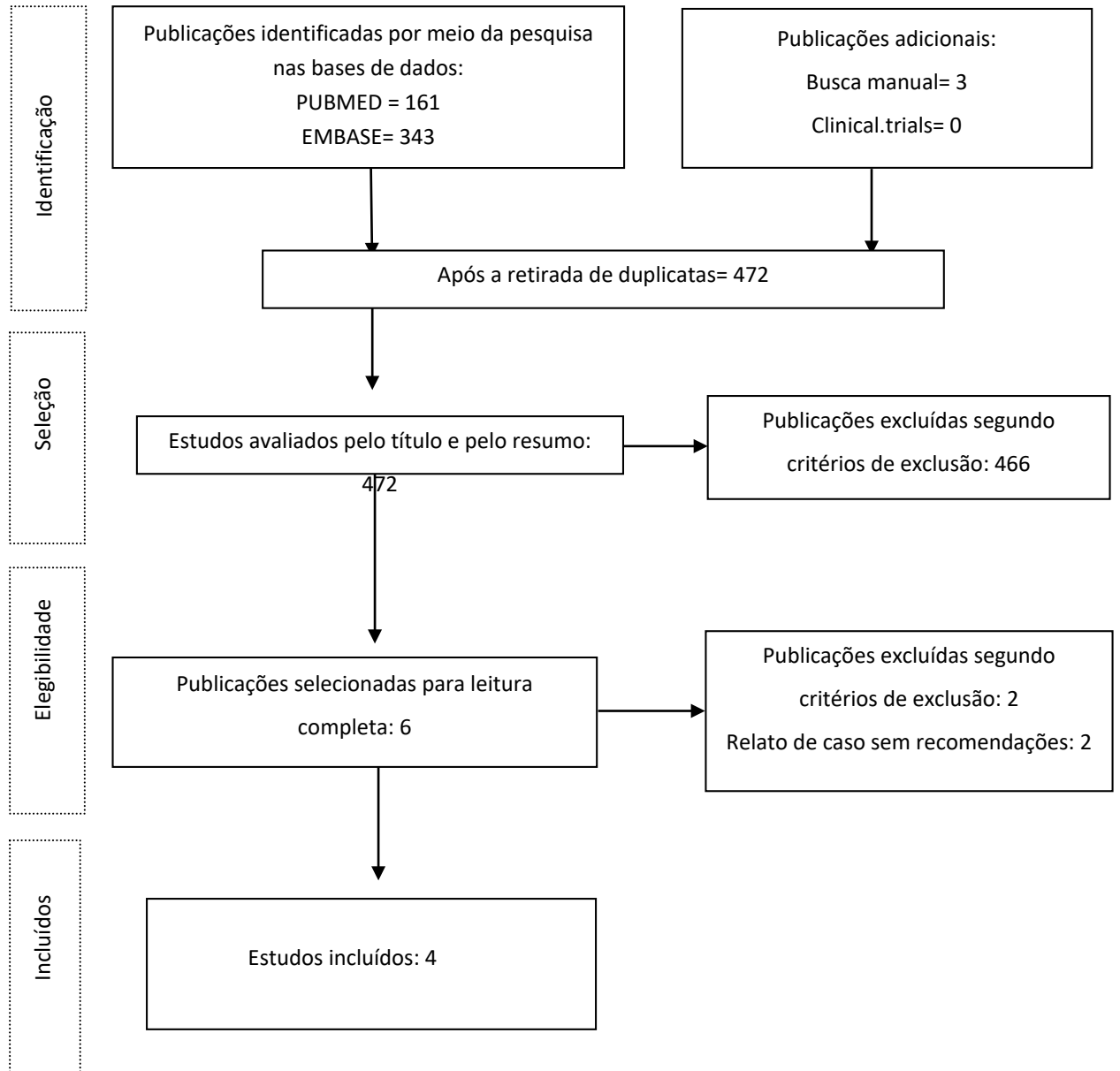
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((("Neoplasms"[Mesh] OR ((oncology OR tumor OR cancer) AND patient) OR cancer OR tumor)) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))	161

Embase	('neoplasm'/exp OR 'neoplasm' OR 'cancer'/exp OR 'cancer' OR 'oncology'/exp OR 'oncology' OR 'tumor'/exp OR 'tumor') AND [embase]/lim AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim	343
Clinicaltrials.gov (dia da busca: 21/03)	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus	138

Resultados

Por meio das estratégias acima, foram recuperados 504 artigos nas bases Medline (via Pubmed) e Embase. Adicionais 138 registros de ensaios clínicos foram encontrados no clinicaltrials.gov, dos quais nenhum estava relacionado a recomendações para pacientes com câncer. Ademais, três artigos foram recuperados por busca manual. Após a remoção de duplicatas, 472 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos, dos quais 466 foram excluídos. Seis relatos foram avaliados na íntegra, sendo dois excluídos. O motivo de exclusão está relatado no **Quadro 33** abaixo. No total, quatro estudos foram considerados elegíveis, quatro estudos de opinião com recomendações para pacientes com câncer. O fluxograma PRISMA de seleção dos estudos é exibido na **Figura 23**.

Figura 23: Fluxograma Prisma com a seleção dos estudos elegíveis



Quadro 33: Estudos excluídos e motivos de exclusão

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Qu J et al., 2020(168)	Estudo de caso sem divulgação de informação clínica relevante.
Zhang et al., 2020(169)	Estudo de caso sem divulgação de informação clínica relevante.

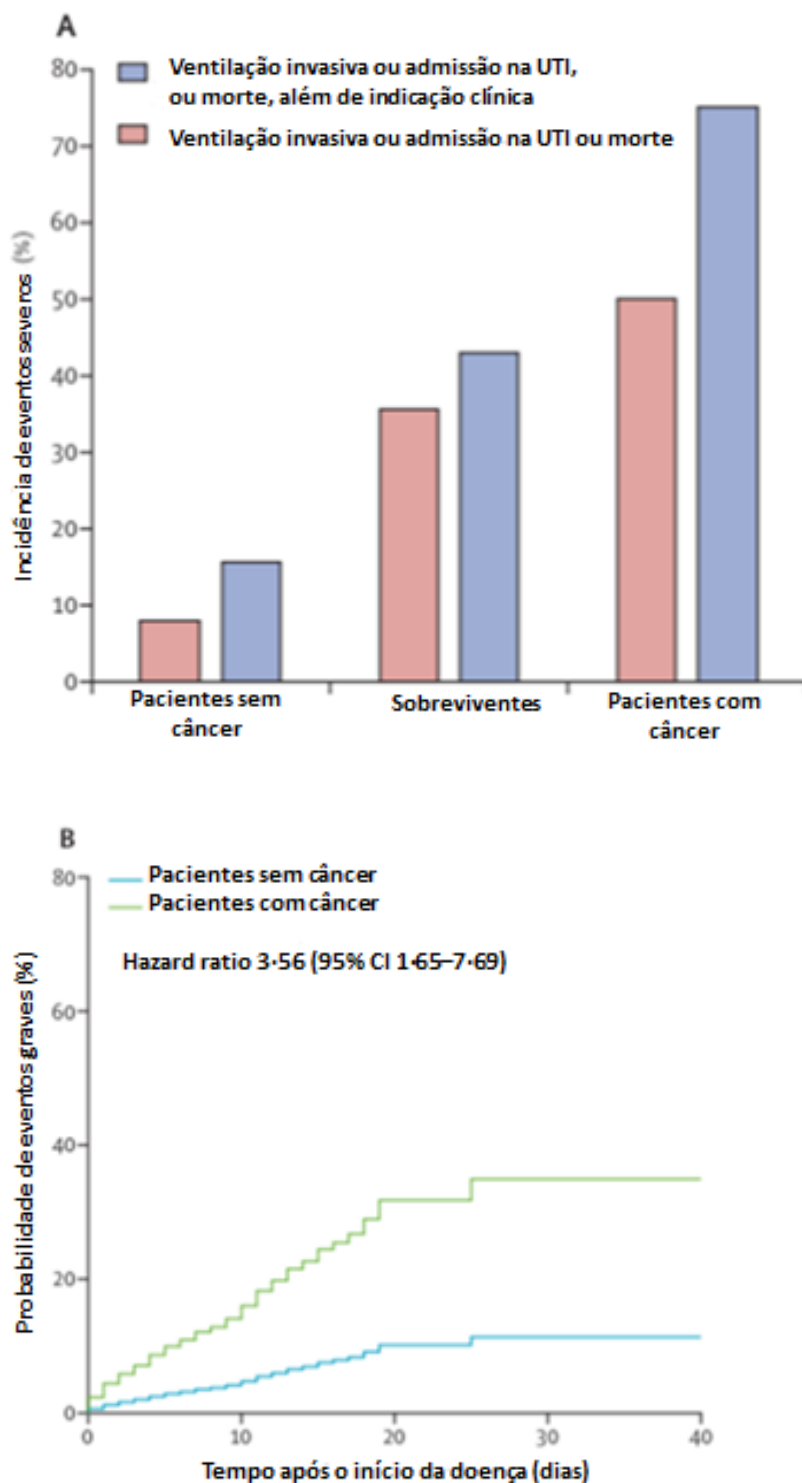
Discussão

No Editorial de Ueda et al(170) , os autores transcrevem sobre a ameaça potencial do COVID-19 para pacientes imunodeprimidos devido a alguma doença ou algum tratamento em andamento. Segundo os autores, é a mesma relação risco / benefício usual para todos os pacientes, porém, de maneiras extremas. Devido à limitação de dados disponíveis para pacientes com câncer, muitas decisões estão sendo baseadas em relatórios chineses. Até o momento, nenhum estudo robusto foi publicado abordando paciente com câncer. Estes relatórios reportam que pacientes com câncer, infectados com COVID-19, tem 3,5 vezes mais chance de necessitar de ventilação mecânica ou admissão na UTI ou morte em comparação com pacientes sem câncer.

Um destes relatórios foi conduzido por Liang(171) et al. e os autores comentam os resultados prévios de uma coorte em andamento. Estes dados mostram que os pacientes com câncer são mais propensos a desenvolver COVID-19 devido à imunidade mais baixa. Os autores também relatam que pacientes com câncer apresentam maior risco de eventos graves em comparação com pacientes sem câncer (sete [39%] de 18 pacientes vs 124 [8%] de 1572 pacientes). Os gráficos A e B, adaptadas na **Figura 24**, exibem respectivamente a incidência de eventos graves e os riscos de desenvolver eventos graves em pacientes sem câncer, sobreviventes e pacientes com câncer.

Em contrapartida, Wang et al reportaram em uma carta ao editor que não corroboram com estes resultados. Segundo os autores, a infecção destes pacientes por COVID-19 não está relacionada ao histórico ou quadro de câncer. Para os autores, COVID-19 é uma infecção altamente contagiosa a todos e o fator de morbidade mais importante é a exposição a uma fonte de infecção e a idade avançada. Os autores concluem afirmando que diante de um surto de COVID-19, o principal risco para pacientes com câncer é a incapacidade de receber assistência médica/ serviços.

Figura 24: (A) Eventos graves em pacientes sem câncer, sobreviventes de câncer e pacientes com câncer (B) e riscos de desenvolver eventos graves para pacientes com câncer e pacientes sem câncer *UTI = unidade de terapia intensiva.



No estudo de opinião de Yang et al, os cuidados com crianças são descritos. Segundo os autores, assim como no paciente adulto, qualquer decisão sobre adiar o tratamento deve se basear no quadro do paciente. Em um quadro estável pode-se considerar redução moderada da quimioterapia ou prolongamento do intervalo entre ciclos. A lista dos estudos avaliados, bem como os principais resultados apresentados e qualidade metodológica encontram-se descritos no **Quadro 34** a seguir.

Quadro 34: Estudos incluídos, principais desfechos e qualidade metodológica:

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Status do tratamento	Resultados	Recomendação/ comentário	Risco de viés
Liang W et al, 2020(171)	Comentário sobre uma coorte em andamento	População com COVID-19 com história de câncer (n=18)	4 (25%) = quimioterapia ou cirurgia no mês anterior a pesquisa 12 (75%) = sobreviventes de câncer em acompanhamento de rotina após a ressecção primária 2 = tratamento desconhecido	-Pacientes com câncer podem ter uma maior risco de COVID-19 do que indivíduos sem câncer. -Pacientes com câncer tiveram piores resultados do COVID-19,	1. Para pacientes com câncer estável deve ser considerado o adiamento da quimioterapia adjuvante ou cirurgia eletiva em áreas endêmicas. 2. Disposições mais fortes de proteção pessoal devem ser feitas para pacientes com câncer ou sobreviventes de câncer. 3. Vigilância ou tratamento mais intensivo deve ser considerado quando pacientes com câncer estiverem infectados com SARS-CoV-2, especialmente em pacientes idosos ou com outras comorbidades.	Alto (opinião)
Yang C et al, 2020.(172)	Carta ao editor	Crianças com câncer	NA	NA	1. Quimioterapia: Para crianças com estado físico normais, a quimioterapia deve ser realizada após uma avaliação detalhada do risco de queda de imunidade. Para crianças com doença estável, pode-se considerar redução moderada da	Alto (opinião)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Status do tratamento	Resultados	Recomendação/ comentário	Risco de viés
					quimioterapia ou prolongamento do intervalo entre ciclos. 2. Radioterapia: O efeito da radioterapia na função imunológica é relativamente menor que quimioterapia; portanto, é razoável continuar a radioterapia de acordo com o plano geral. 3. Cirurgia: se a cirurgia precisar ser realizada, a preparação pré-operatória deve ser realizada em uma enfermaria de isolamento e o transporte deve ser realizado por locais isolados. Medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções devem ser estritamente realizadas durante a cirurgia e anestesia. 4. Acompanhamento: recomenda-se adiar o tempo de revisão se não houver desconforto especial, ou pode ser feito no hospital mais próximo. Se os resultados do exame forem anormais, o oncologista deve	

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Status do tratamento	Resultados	Recomendação/ comentário	Risco de viés
					ser contatado para discutir um plano de acompanhamento.	
Wang et al., 2020(173)	Carta ao editor sobre o estudo de Liang, 2020	Pacientes com câncer	NA	NA	1. COVID-19 é uma infecção altamente contagiosa para todos, independentemente se o paciente tem câncer ou não; 2. O fator de morbidade mais importante é exposição a uma fonte de infecção 3. Diante de um surto de COVID-19, o principal risco para pacientes com câncer é a incapacidade de receber assistência médica/ serviços. 4. Pacientes com câncer precisam de aconselhamento médico on-line e identificação/ tratamentos adequados de casos críticos. 5. Em áreas endêmicas (como Wuhan), as decisões sobre adiar ou não o tratamento do câncer precisam ser tomadas paciente a paciente, uma vez que os atrasos	Alto (opinião)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Status do tratamento	Resultados	Recomendação/ comentário	Risco de viés
					podem levar à progressão do tumor e, finalmente, a resultados mais ruins	
Ueda et al,2020. (170)	Estudo	Pacientes com câncer	NA	NA	1. Controle de infecções. Ex: triagem de pacientes com sintomas respiratórios, orientação de familiares, triagem por meio de uma linha direta evitando idas desnecessárias ao hospital. 2. Transferência de pacientes possivelmente infectados da clínica para o hospital requer planejamento logístico para reduzir exposição ao pessoal e ao público. 3. Limitar o número de membros da equipe entrando salas de pacientes e reduzindo os procedimentos de enfermagem que exigem EPI, como a medição da produção de urina. 4. Controle rigoroso de medidas de higienização. 5. Para proteger a equipe, as sessões de treinamento para EPI, adotar a política de não visitantes nas	Alto (opinião)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Status do tratamento	Resultados	Recomendação/ comentário	Risco de viés
					unidades de internação com raras exceções, como para circunstâncias de final de vida.	

Recomendação

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 COVID-19 durante o tratamento. Para pacientes com doença metastática, os atrasos no tratamento podem levar à piora do status e perda do desempenho da janela para tratar. Embora a cirurgia para tratamento do câncer muitas vezes não seja considerada eletiva, a intervenção cirúrgica também precisa de priorização. A recomendação é que a direção do tratamento seja conversada com paciente, abordando as consequências do adiamento (ou não) do tratamento.

24 APÊNDICE 12

Pergunta clínica

- 1) Quais são as características do paciente imunodeprimido, diagnosticado com COVID-19?
- 2) Qual é o manejo clínico em pacientes imunodeprimidos, diagnosticados com COVID-19?

Desenho de estudo

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

Critérios de elegibilidade

- Tipo de estudo

Por se tratar de um contexto extremamente recente foram incluídos estudos científicos de qualquer delineamento clínico: estudos observacionais, série de casos, ensaios clínicos (randomizados ou não), revisões (sistemáticas ou não) e editoriais com informações importantes. Foram excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente, estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante. O número de pessoas na sala no momento da intubação deve ser minimizado apenas para membros essenciais da equipe(92,93).

- Participantes elegíveis

Consideramos elegível qualquer estudo envolvendo pacientes imunodeprimidos com diagnóstico do novo coronavírus (SARS-COV-2), independente do país de origem, da idade, do sexo ou da comorbidade de base dos pacientes, seja pacientes transplantados, HIV positivo ou pacientes portadores de doenças autoimunes, como por exemplo, psoríase, artrite reumatoide, lúpus, entre outras.

- Desfechos

Os desfechos avaliados foram características dos pacientes imunodeprimidos, gravidade dos sintomas, manejo clínico e taxa de mortalidade.

Fontes de dados

A busca na literatura científica foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Embase. Não houve restrição por data de publicação, idioma dos estudos, idade ou sexo do paciente. Mais detalhes sobre a estratégia de busca realizada estão apresentados na **Tabela 15**.

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

Tabela 15. Bases de dados pesquisadas, estratégias de busca realizadas e quantitativo de referências.

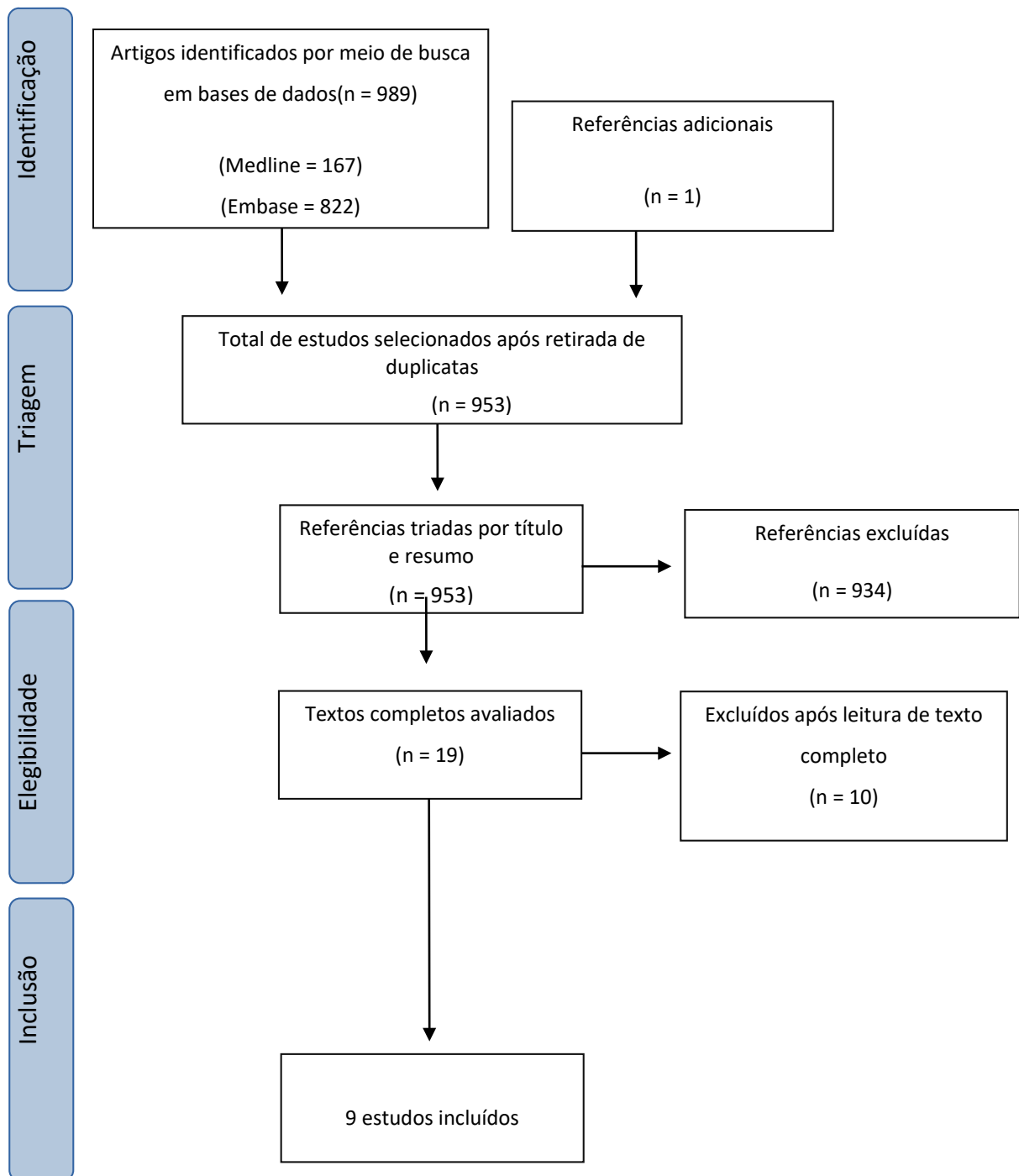
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via PubMed)	((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)) AND ("Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents" [Pharmacological Action] OR immunosuppressive drugs OR immunosuppressant* OR immunosuppressive agents OR immunosuppressive therapy OR "Nephrosis"[Mesh] OR Nephritis OR nephrosis OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR renal insufficiency OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh] OR nephrotic Syndrome OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR kidney failure OR End-Stage Renal Disease OR ESRD OR "Transplants"[Mesh] OR "Transplantation"[Mesh] OR "Transplant Recipients"[Mesh] OR transplant OR transplantation OR transplant recipients OR "HIV"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR Acquired Immune Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndrome OR	167 Referências

	AIDS OR HIV OR "Immune System Diseases"[Mesh] OR immune system diseases OR immunologic disorder* OR immunologic disease*) Data da busca: (26/03/2020)	
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim AND ('immunosuppressive agent'/exp OR 'immunosuppressive agent' OR 'immunosuppressive' OR 'immunosuppressive drug'/exp OR 'immunosuppressive drug' OR 'immunosuppressant'/exp OR 'immunosuppressant' OR 'transplant reaction inhibition' OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunosuppressive treatment' OR 'chronic renal disease'/exp OR 'chronic renal disease' OR 'chronic kidney failure'/exp OR 'chronic kidney failure' OR 'nephrotic syndrome'/exp OR 'nephrotic syndrome' OR 'nephrosis'/exp OR 'nephrosis' OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney disease' OR 'transplantation'/exp OR 'transplantation' OR 'transplant'/exp OR 'transplant' OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection' OR 'hiv'/exp OR 'hiv' OR 'aids'/exp OR 'aids' OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome' OR 'immunopathology'/exp OR 'immunopathology' OR 'immunologic disease'/exp OR 'immunologic disease' OR 'immunologic disorder'/exp OR 'immunologic disorder') AND [embase]/lim Data da busca: (26/03/2020)	822 referências
Total		989 referências

Resultados

Por meio das estratégias de busca detalhadas acima foram encontradas 989 referências (167Medline e 822 Embase). Após a exclusão das duplicatas, 953 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, um total de 934 referências foram excluídas por não se adequarem aos critérios de inclusão, restando 19 referências a serem avaliadas por meio da leitura completa. Por fim, foram incluídos nessa revisão rápida de literatura 9 estudos, sendo duas revisões narrativas(174,175), uma série de casos retrospectiva (176), três relatos de caso único (115,177,178) e três editoriais ou cartas(179–181). O processo de identificação e seleção dos estudos pode visualizado com mais detalhes no Fluxograma PRISMA a seguir (**Figura 25**).

Figura 25: Fluxograma de Seleção dos artigos recuperados na base de dados Medline



Motivo de exclusão dos estudos

Foram excluídos quatro estudos após leitura completa do texto(119,182–190). O motivo de exclusão dos estudos está registrado na **Tabela 16** abaixo.

Tabela 16: Motivo de exclusão dos estudos avaliados por leitura completa.

Estudo	Motivo de exclusão
Andrea G. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 para hospitais que lidam com transplante.
Basile C. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 para hospitais que lidam com hemodiálise.
Dholaria, B. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 hospitais que lidam com transplantes.
Kliger AS. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 para hospitais que lidam com hemodiálise.
Kumar D. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 para hospitais que lidam com transplante.
Li G. et al., 2020	Estudo sobre a patogênese do vírus SARS-CoV-2, não tem desfecho clínico.
Michaels MG. et al., 2020	Prevenção de SARS-CoV-2 para hospitais que lidam com transplante.
Mehta P. et al., 2020	Estudo sobre a patogênese do vírus SARS-CoV-2, não tem resultados para pacientes imunodeprimidos.
Rismanbaf A. et al., 2020	Carta ao editor sobre complicações hepáticas e renais provenientes da terapia medicamentosa.
Szer et al., 2020	Carta ao editor sem desfechos clínicos.

Descrição dos estudos

Na **Tabela 17** foram apresentadas as principais características dos estudos incluídos. A descrição da amostra ou objetivos, a descrição dos resultados preliminares e do rigor metodológico/risco de viés também está apresentada na **Tabela 17** abaixo. A avaliação da qualidade geral da evidência foi avaliada de forma qualitativa segundo a Ferramenta Grade e está exibida na **Tabela 18**.

Tabela 17: Estudos elegíveis, participantes, resultados e rigor metodológico.

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
<u>Pacientes com Psoríase</u>				
Conforti, C. et al., 2020	Carta ao editor	Pacientes diagnosticados com Psoríase .	O estudo é uma carta ao editor e discute se esse é o momento mais apropriado para iniciar a terapia imunossupressora em pacientes com psoríase, pois esses medicamentos podem causar diminuição da resposta imune e maior suscetibilidade a infecções com risco de vida. Sugestão do estudo: 1) Em áreas com alta taxa de infecção ou surtos, o tratamento com CsA/MTX/anti-TNF-α seja cuidadosamente ponderado, Limitar e / ou reduzir o tempo de administração, preferindo medicamentos tópicos e / ou com menor impacto no sistema imunológico até determinados dados. 2) Interromper toda a terapia imunossupressora e biológica em casos que ocorra exposição ao COVID - 19 confirmado.	Alto (opinião)
<u>Pacientes transplantados</u>				
D'Antiga, L. et al., 2020	Editorial	700 crianças que receberam transplante de fígado no Hospital Papa Giovanni XXIII em	Experiência do Hospital: Atualmente, no hospital existem 13 pacientes internados no hospital, sendo: - 10 pacientes internados com doença hepática auto-imune - Três pacientes internados sob quimioterapia para hepatoblastoma	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
		Bergamo (um dos principais hospitais da Lombardia, está localizado na “zona vermelha” para o surto italiano de COVID-19)	Destes pacientes internados, 3 tiveram diagnóstico de COVID-19, porém nenhum evoluiu com complicações pulmonares. Sugestão do estudo: Crianças com menos de 12 anos não desenvolvem pneumonia por coronavírus, independentemente de seu estado imunológico, embora sejam infectadas e, portanto, possam espalhar a infecção	
Guillen, E.et al., 2020	Relato de caso único	Homem de 50 anos com doença renal em estágio terminal devido a nefropatia por IgA, receptor de um terceiro transplante de rim de doador falecido em 2016	O estudo relata que houve dificuldade em chegar no diagnóstico de COVID-19 porque, pacientes imunodepressivos podem apresentar manifestações clínicas atípicas. No caso desse paciente ele se apresentou com sintomas e exames de imagem de pneumonia comum e só depois foi diagnosticado com COVID-19. Diagnóstico confundido: Devido à alta carga imunossupressora acumulada, sintomas gastrointestinais iniciais e distúrbios eletrolíticos (hiponatremia) associados a uma pneumonia unilobar em um paciente transplantado, o caso foi abordado como uma pneumonia adquirida na comunidade devido a bactérias encapsuladas. Os médicos solicitaram antígeno urinário pneumocócico, assim como escarro e hemocultura. Recomendação: Quando médicos forem confrontados com um paciente transplantado com apresentação clínica viral não especificada e sem nenhum	Alto (Relato de caso)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			isolamento microbiológico, pedimos que estejam cientes e leve o COVID-19 em consideração, como um diagnóstico potencial, especialmente em áreas epidêmicas	
MaY. et al., 2020	Série de casos	Pacientes em hemodiálise diagnosticados com COVID-19	No centro de Hemodiálise tiveram 230 pacientes internados realizando hemodiálise e destes, 37 casos diagnosticados com COVID-19. Resultados clínicos: <u>Leucócitos:</u> Diminuiu em pacientes diagnosticadas com COVID-19 em hemodiálise. <u>Imagens tomográficas do tórax:</u> mostrou principalmente opacidade como alterações no lado direito. <u>Sintomas:</u> Na maioria dos pacientes foram leves e não houve casos admitidos na UTI. <u>Mortes:</u> Durante a epidemia, 7 pacientes em hemodiálise morreram, incluindo 6 com COVID-19 e 1 sem COVID-19. As causas presumidas de morte não estavam diretamente relacionadas à pneumonia, mas a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, hipercalemia, etc.	Alto (É um relato de um hospital da China que foi publicado, porém sem revisão por pares)
Perico L. et al., 2020	Revisão de literatura	Doença renal crônica	Embora os dados epidemiológicos disponíveis tenham confirmado que a lesão renal é um dos principais fatores de risco no prognóstico de COVID-19, o impacto potencial do COVID-19 em pacientes afetados por outras condições renais, como doença renal terminal e transplante, ainda não está claro nesta fase da pandemia. O risco de adquirir o COVID-19 da doação de órgãos é baixo. Recomendações:	Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			- Para os prestadores de serviços de diálise, a prioridade é o reconhecimento e isolamento precoce de indivíduos com infecção respiratória, colocação de pacientes e uso de equipamentos de proteção individual. - Sugerimos manter as medidas mais conservadoras possíveis em relação ao uso de esteroides - Em alguns casos, foi sugerido que a ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus podem ser descontinuados e substituídos pelos inibidores de protease Lopinavir / Ritonavir. Este medicamento foi proposto como terapia de suporte off label em pacientes com COVID-19, mas não pode ser tomado em combinação com imunossuppressores devido a fortes interações medicamentosas. - Dada a falta de provas sólidas da eficácia do Lopinavir / Ritonavir, desencorajamos fortemente a administração de Lopinavir / Ritonavir em vez de imunossuppressores, uma vez que o benefício limitado desse inibidor da protease não vale o risco de rejeição do enxerto.	bases de dados foram avaliadas ou como foi realizada a extração de dados. A revisão é uma sumarização de algumas informações que os autores determinaram como importantes.
Zhu, L. et al., 2020	Relato de caso único	Um homem de 52 anos de idade que recebeu transplante de rim há 12 anos e recebeu o	Sintomas iniciais: fadiga, dispneia, aperto e dor no peito, náusea, perda de apetite, dor abdominal intermitente e tosse seca ocasional em 28 de janeiro. Dois dias depois, apresentou febre e dor de cabeça. Após 6 dias (da doença) buscou hospital: anormalidades sugeriram a possibilidade de pneumonia por COVID-19.	Alto (Relato de caso único)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
		diagnostico de COVID-19.	(Suspeita de COVID-19) Tratamento: 1) Paciente a interrompeu todos os agentes imunossupressores, imediatamente 2) Iniciou tratamento com comprimidos orais de Umifenovir (0,2 g, três vezes ao dia) e os comprimidos de moxifloxacina (0,4 g, qd) Diagnóstico de COVID-19: Paciente recebeu o diagnóstico positivo para COVID-19 no dia 8 após o início dos sintomas, tinha perdido 12 kg nesse tempo e os sintomas continuavam. No mesmo dia o paciente foi internado em isolamento no hospital. No segundo dia apresentou exames com baixa capacidade respiratória e foi colocado com oxigênio via nasal (2L/min). Tratamento realizado: 1) Descontinuar todos os agentes imunossupressores; 2) Metilprednisolona (MP 40 mg diariamente, por via intravenosa); 3) Imunoglobulina intravenosa (IVIG, 5g no primeiro dia e 10g / d nos próximos 11 dias); 4) Biapenem (0,3 g iv gotejamento q12h); 5) Pantoprazol (60 mg ivqd); 6) Interferon α (5 milhões de unidades diárias, inalação por atomização) Dia 5 no hospital (dia 12 da doença): a temperatura corporal do paciente voltou ao normal, a náusea e o aperto no peito foram aliviados. Dia 6 no hospital: Diminuição da proteína C reativa, tomografia computadorizada do tórax mostrou que o leque de lesões em ambos os	

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			pulmões havia aumentado e que novas lesões haviam surgido, além do paciente apresentar nível aumentado de alanina aminotransferase sérica (ALT). Tratamento: Foi administrado diâmina de ácido glicirrízico (100mg po, tid) para proteger a função hepática. Dia 9 no hospital: a fraqueza e a tosse seca do paciente melhoraram significativamente. Dia 11 do hospital (dia 18 da doença): ácido nucleico do COVID-19 voltou a ser negativo. Tratamento: O oxigênio suplementar foi descontinuado e os valores de saturação de oxigênio do paciente foram mantidos acima de 96%. Além disso, foi administrado tacrolimus oral e MMF em seus níveis completos de dosagem pré-doença. Dia 13 do hospital: o paciente recebeu alta do hospital. Até o momento, ele está de boa saúde em casa há uma semana	
<u>Pacientes com Artrite reumatoide</u>				
Favalli EG.et al., 2020	Revisão de literatura	Artrite reumatoide crônica	Como um distúrbio inflamatório autoimune crônico, a Artrite reumatoide apresenta um risco infeccioso maior do que a população em geral. Recomendações da revisão: Os pacientes com artrite reumatóide devem ser encorajados a continuar seu tratamento mesmo durante o surto de COVID-19. A descontinuação dos tratamentos em andamento pode aumentar a incapacidade do paciente, a má qualidade de vida e o uso dos serviços de saúde. Além disso, pode levar à necessidade de introduzir corticoide	Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais bases de dados foram avaliadas

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			como terapia, o que pode aumentar ainda mais o risco de infecção viral, além de ser inapropriada para o tratamento da pneumonia intersticial SARS-CoV2. 2) A cloroquina e a hidroxiclороquina podem estar incluídas no protocolo para o tratamento de infecções por COVID-19 e podem ser úteis para prevenir ou mitigar o curso da infecção em pacientes com artrite reumatóide que fazem uso de medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças biológicas (bDMARDs). 3) O uso de inibidores da IL-6 como tocilizumabe ou sarilumabe parece ser promissor para o tratamento dos casos mais críticos de pneumonia intersticial complicada pela RSC, mas a identificação de critérios definidos para discriminar os pacientes a serem tratados com esses compostos ainda está em debate.	ou como foi realizada a extração de dados. A revisão é uma sumarização de algumas informações que os autores determinaram como importantes.
Pacientes com HIV positivo				
Soriano V. et al., 2020	Carta	Relação entre SARS-CoV-2 e HIV positivo.	Esse estudo é uma carta que não apresenta resultados primários apenas discute a relação entre SARS-CoV-2 e HIV e mostra a importância de estudos COVID-19 em pacientes com HIV positivo, por pelo menos duas razões: 1) A patogenidade dos coronavírus pode ser aumentada em pessoas HIV + porque estes apresentam imunidade alterada. Infecções respiratórias agudas resultam em maior mortalidade em pessoas HIV positivas em comparação com pessoas HIV negativas (Kenmoe et al., J	Alto (opinião)

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			ClinVirol 2019; 117: 96-102). Portanto há necessidade de cuidado com esses pacientes. 2) Neste momento, não existem medicamentos antivirais nem vacinas no horizonte próximo. Os coronavírus codificam polimerases e proteases específicas. Trabalhos preliminares sugeriram que o lopinavir, um inibidor da protease do HIV, poderia inibir apenas parcialmente a replicação do coronavírus. Contudo, o remdesivir, um análogo experimental de nucleotídeo adenosina desenvolvido por Gilead, parece bloquear com eficiência a replicação do corona-vírus (Wang et al., Cell Res, aheadofprint). Atualmente, o medicamento está sendo testado contra o Ebola, reconhecendo seu amplo espectro antiviral. Estão sendo planejados ensaios clínicos para explorar sua eficácia contra o SARS-CoV-2.	
Zhu F. et al., 2020	Carta de um relato de caso único	Um homem de 61 anos com diagnóstico de co-infecção de SARS-CoV-2 e HIV positivo em Wuhan	Sintomas iniciais: febre recorrente e tosse seca por 2 dias. Comorbidades: HIV positivo, Fumante (20 a 30 cigarros por dia) e diabetes tipo II Paciente foi mantido em isolamento em casa. Passou 4 dias com sintomas de febre recorrente e tosse seca por 2 dias. Retornou ao hospital: TC de tórax: mostrou opacidade em vidro fosco progressivo, bilateral e consolidação nos pulmões. Paciente foi internado. <u>Exame físico:</u> Temperatura corporal: 39 ° C	

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra	Resultados	Risco de viés
			Frequência respiratória: 30 respirações por minuto Saturação de oxigênio: 80% Tratamento: oxigênio de fluxo da máscara a uma taxa de 5 litros por minuto <u>Gasometria arterial:</u> pH 7,41, PCO2 37,4 mm Hg, PO2 63,9 mm Hg e urna: x-wiley: 01466615: média: jmv25732: jmv25732-math-0001 23,4 mmol / L. Linfócitos: linfopenia $0,56 \times 10^9$ / L e uma baixa porcentagem de linfócitos T CD4 + em 4,75%. Tratamento: • Lopinavir / ritonavir 400/100 mg por dose, duas vezes ao dia, durante 12 dias, conforme recomendado pela autoridade sanitária chinesa para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2. • Moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia por 7 dias • Y - Globulina 400 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias • Metilprednisolona 0,8 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias por via intravenosa. Após seis dias de internação (9 /02): Melhora clínica e radiológica acentuada Alta hospitalar: após 14 dias de internação (17/02).	

Tabela 18: Avaliação geral da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Avaliação Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Recomendação para imunossuprimidos									
6	Estudos observacionais	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Recomendação geral: Até o presente momento não há dados clínicos, de alta qualidade que nos dê respaldo para recomendação. Identificamos estudos de caso único ou série de casos retrospectiva mostrando que apesar dos pacientes imunossuprimidos apresentarem diminuição da atividade do sistema imunológico, ainda não há dados que confirmem que esses pacientes quando diagnosticados com COVID-19 apresentam o prognóstico mais crítico, comparado a qualquer outra pessoa. No entanto, são pacientes classificados como especiais e um cuidado especial precisa ser tomado, além de extrema prevenção de contágio.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Explicações

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

Considerações finais e Recomendações

Por se tratar de um vírus, o SARS-CoV-2 se tornou uma ameaça para pessoas imunossuprimidas, pelo motivo de que estas apresentam diminuição de atividade do sistema imunológico, e consequentemente, o organismo com menor capacidade de lidar com vírus e bactérias. Apesar disso, até o presente momento não há dados clínicos mostrando que o prognóstico de pacientes imunossuprimidos, diagnosticados com COVID-19, seja pior do que qualquer outro indivíduo também diagnosticado com COVID-19 (181). No entanto recomenda-se cuidados especiais no cuidado para pacientes imunossuprimidos(190).

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 na realização um transplante dentro de uma região epidêmica da COVID-19 / durante um surto de COVID-19 e ampliar o cuidado para prevenção em centros de transplante e hemodiálise (190).

Sugestões de medidas preventivas são:

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

Três crianças foram diagnosticadas com COVID-19, enquanto estavam internadas com doença hepática auto-imune 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 do COVID-19 sem apresentar nenhuma complicação respiratória (180).

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 COVID-19 e apresentaram bons resultados finais. A primeira medida de recomendação para estes casos é descontinuar todos os agentes imunossupressores quando o paciente é diagnosticado com COVID-19 (115,177).

Já pacientes em hemodiálise uma série de casos acompanhou 37 adultos que estavam internados realizando hemodiálise e foram diagnosticados com COVID-19. Na maioria dos pacientes foram leves e não houve casos admitidos na UTI. Durante a epidemia em Wuhan, 7 pacientes em hemodiálise morreram, incluindo 6 com COVID-19 e 1 sem COVID-19. As causas presumidas de morte não estavam diretamente relacionadas à pneumonia, mas a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, hipercalemia, etc(176).

As recomendações para centros de hemodiálise são:

- Para os prestadores de serviços de diálise, a prioridade é o reconhecimento e isolamento precoce de indivíduos com infecção respiratória, colocação de pacientes e uso de equipamentos de proteção individual.
- Sugerimos manter as medidas mais conservadoras possíveis em relação ao uso de esteroides.
- Dada a falta de provas sólidas da eficácia do Lopinavir / Ritonavir, não se recomenda a administração de Lopinavir / Ritonavir em vez de imunossupressores, uma vez que o benefício limitado desse inibidor da protease não vale o risco de rejeição do enxerto.

Pacientes com HIV positivo

A principal preocupação para pacientes HIV positivo é em relação àqueles que não têm controle da carga viral, por exemplo o indivíduo que não tem diagnóstico, mas que já pode ter algum comprometimento do sistema imune. Não há evidências clínicas específicas para esta população. Há a discussão de que uma co-infecção entre SARS-CoV-2 e HIV são importantes e devem ser investigadas e tomadas como casos especiais no tratamento do COVID-19. Isso porque a patogenicidade dos coronavírus pode ser aumentada em pessoas HIV + porque estes apresentam imunidade alterada. Infecções respiratórias agudas resultam em maior mortalidade em pessoas HIV positivas em comparação com pessoas HIV negativas (179).

Um relato de caso de paciente homem, HIV positivo, com comorbidade de diabetes tipo II e fumante, foi diagnosticado com COVID-19. O tratamento realizado foi Lopinavir / ritonavir 400/100 mg por dose, duas vezes ao dia, durante 12 dias; Moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia por 7 dias; Y - Globulina 400 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias; Metilprednisolona 0,8 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias por via intravenosa. Sem evoluir para intubação mecânica ou UTI, o paciente recebeu alta hospitalar após 14 dias de internado (178).

Apesar do tratamento relatado, esta não é uma fonte segura para recomendação, aguardamos novos estudos em pacientes com diagnóstico primário de HIV positivo associado ao diagnóstico de COVID-19 para realizar as recomendações.

Recomendações: Até o presente momento não há dados clínicos, de alta qualidade que nos dê respaldo para recomendação. Identificamos estudos de caso único ou série de casos retrospectiva mostrando que apesar dos pacientes imunossuprimidos apresentarem diminuição da atividade do sistema imunológico, ainda não há dados que confirmem que esses pacientes quando diagnosticados com COVID-19 apresentam o prognóstico mais crítico, comparado a qualquer outra pessoa. No entanto, são pacientes classificados como especiais e um cuidado especial precisa ser tomado, além de extrema prevenção de contágio.

25 APÊNDICE 13

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

A base de registro de protocolos de estudos clínicos *clinicaltrials.gov* foi acessada com o objetivo de identificar estratégias de contenção, manejo e intervenções curativas em fase de desenvolvimento num cenário de horizonte tecnológico.

Deste modo, realizou-se uma busca neste sítio eletrônico utilizando termos referentes ao agente etiológico da doença (SARS-COV) e sua manifestação patológica (COVID-19) (**Quadro 35**). Não foram utilizados filtros de para sexo, idade, local de estudo, tipo e fase de estudo. Foram considerados para inclusão estudos de intervenção de fases I, II, III, IV e NA e estudos observacionais, em qualquer status de desenvolvimento, que tenham avaliado estratégias de contenção, diagnóstico e tratamentos com intenção curativa da doença. Apenas tratamentos alopáticos e registrados na base a partir de dezembro de 2019 foram considerados para o presente MTH. Adicionalmente, foram excluídos estudos observacionais descritivos ou que tenham avaliado desfechos clínicos a partir da terapia padrão para a doença; estudos que tenham incluído com insuficiência respiratória decorrentes de outras condições que não COVID-19.

Quadro 35. Estratégia de busca.

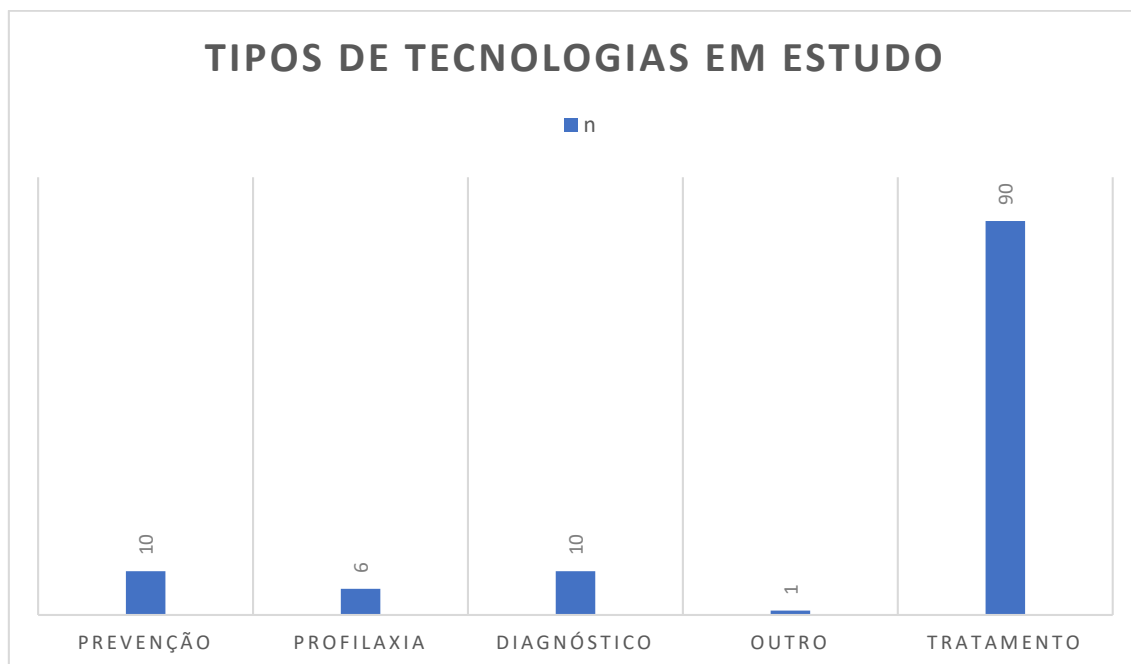
<i>Data</i>	<i>Estratégia de Busca</i>	<i>Resultados</i>
17/03/2020	<i>covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus</i>	192

Por meio da estratégia de busca realizada, foram recuperados 192 estudos. Com base nos critérios de seleção supracitados, 117 estudos foram selecionados para compor este relatório. Os 75 estudos foram excluídos, em sua maioria, por se tratarem de estudos de caracterização da doença em diferentes populações, por terem testado tecnologias para outro tipo de coronavírus, ou por terem testado tratamentos da medicina tradicional chinesa, baseada no uso de extratos herbais.

As características dos estudos incluídos neste relatório podem ser vistas no **Quadro 36**. Dentre os 117 estudos selecionados, a maioria das

tecnologias avaliadas tem como objetivo otimizar o diagnóstico da doença e verificar novas opções de tratamento (**Figura 26**).

Figura 26. Tipos de tecnologias em estudo relacionadas ao COVID-19.



Existem diversas tecnologias, em diferentes fases de desenvolvimento, relacionadas ao COVID-19, sendo que a maior parte delas é voltada para o tratamento da doença e envolve o uso de medicamentos atualmente empregados no tratamento de outras condições de saúde. Embora grande parte dos estudos registrados tenham previsão de conclusão no primeiro semestre de 2020, eles ainda estão recrutando os participantes, de modo que não existem resultados, mesmo que preliminares, disponíveis.

Em busca em outras fontes de dados (Google Acadêmico®) a partir dos códigos de registro no ClinicalTrials.Gov, não foram localizados resultados preliminares ou resumos para eventos científicos. As publicações localizadas representavam comunicações em periódicos ou contextualização sobre a doença, contendo informações sobre o tratamento atual e os estudos em desenvolvimento.

Com base no relatório de MHT realizado, observa-se que estão sendo feitos grandes esforços no sentido de melhorar as práticas de prevenção, diagnóstico e tratamento do COVID-19 e existem diversas tecnologias no radar que poderão resultar em aprovações em curto prazo.

Quadro 36: Sumarização dos estudos selecionados.

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04299724	Prevenção	Título: <i>Safety and Immunity of Covid-19 aAPC Vaccine</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase I, aberto, de braço único Status: Recrutando Participantes: Indivíduos (6 meses a 80 anos) saudáveis e com diagnóstico de COVID-19 sem HIV, hepatites B ou C ou TB (n=100). Intervenção: Vacina aAPC patógeno-específica Desfecho primário: Frequência de eventos adversos relacionados à vacina (gerais e sérios) e proporção de indivíduos com respostas de linfócitos T positiva	Registro inicial: 09/03/2020 Início do estudo: 15/02/2020 Avaliação primária: 07/2023 Finalização: 12/2024	Não	0/0	0/0
NCT04276896	Prevenção	Título: <i>Immunity and Safety of Covid-19 Synthetic Minigene Vaccine</i> Local de Estudo: China Tipo de Estudo: ECR fase I/II, aberto, de braço único Status: Recrutando Participantes: Indivíduos (6 meses a 80 anos) com diagnóstico de COVID-19 sem HIV, hepatites B ou C ou TB (n=100) Intervenção: Vacina LV-SMENP-DC e CTL antígeno específico Desfecho primário: Melhora clínica e evolução de lesão pulmonar	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 24/02/2020 Avaliação primária: 31/07/2023	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
			Finalização: 31/12/2024			
NCT04283461	Prevenção	Título: <i>Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: EC fase I, não randomizado, sequencial, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos saudáveis (n=45) Intervenção: Vacina mRNA-1273 Desfecho primário: frequência de EA por reatogenicidade local e sistêmica, de EA com necessidade de atendimento médico, de novas condições de saúde crônicas, de eventos adversos sérios, de qualquer EA, grau de EA e de EA por reatogenicidade local ou sistêmica	Registro inicial: 25/02/2020 Início do estudo: 03/03/2020 Avaliação primária: 01/06/2021 Finalização: 01/06/2021	Não	1/0	0/0
NCT04313127	Prevenção	Título: <i>A Phase I Clinical Trial in 18-60 Adults (APICTH)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase I, não randomizado, sequencial, aberto	Registro inicial: 18/03/2020	Não	1/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Status: Recrutando Participantes: Adultos saudáveis (18 – 75 anos) (n=108) Intervenção: Vacina recombinante contra novo coronavírus (Adenovírus vetor tipo 5) Desfecho primário: Índices de segurança de eventos adversos	Início do estudo: 16/03/2020 Avaliação primária: 30/12/2020 Finalização: 20/12/2022			
NCT04303507	Prevenção	Título: <i>Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV)</i> Local de estudo: Inglaterra Tipo de estudo: ECR paralelo, duplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes > 16 anos sem diagnóstico precoce de COVID-19 (n=10.000) Intervenção: Cloroquina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Número de infecções COVID-19 sintomáticas	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 05/2020 Avaliação primária: 05/2022 Finalização: 05/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04313023	Prevenção	Título: <i>The Use PUL-042 Inhalation Solution to Prevent COVID-19 in Adults Exposed to SARS-CoV-2</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos que tenham sido expostos a COVID-19 e teste negativo 72 horas antes da administração das intervenções (n=200) Intervenção: Solução inalatória PUL-042 Comparador(es): Solução Salina inalatória estéril Desfecho primário: Prevenção de COVID-19	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 04/2020 Avaliação primária: 09/2020 Finalização: 10/2020	Não	0/0	0/0
NCT04320238	Prevenção	Título: <i>Experimental Trial of rhIFNα Nasal Drops to Prevent 2019-nCoV in Medical Staff</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Equipe médica do hospital Taihe (n=2.944) Intervenção: grupo de baixo risco: interferon α-1b recombinante/ grupo de alto risco: interferon α-1b + timosina α-1 Desfecho primário: Novo caso de COVID-19	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 21/01/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 06/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04312243	Prevenção	Título: <i>NO Prevention of COVID-19 for Health care Providers (NO prevent COVID)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC não randomizado fase II, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Profissionais de saúde sem COVID-19 escalados para trabalhar com pacientes infectados por SARS-CoV-2 (n=460) Intervenção: Óxido nítrico inalatório previamente à exposição Controle: Sem intervenção Desfecho primário: Novo caso de COVID-19	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 20/03/2020 Avaliação primária: 20/03/2021 Finalização: 20/03/2022	Não	0/0	0/0
NCT04321928	Prevenção	Título: <i>Personalized Health Education Against the Health Damage of Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak in Hungary (PROACTIVE-19)</i> Local de estudo: Hungria Tipo de estudo: ECR, paralelo, duplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes com 60 anos ou mais, sem COVID-19 (n=7.576) Intervenção: Educação em saúde personalizada Comparador(es): Educação em saúde geral Desfecho primário: Internação em UTI, internação por período superior a 48 horas e óbito em casos de COVID-19	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 21/04/2021 Finalização: 21/08/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04296643	Prevenção	Título: <i>Medical Masks vs N95 Respirators for COVID-19</i> Local de estudo: Canadá Tipo de estudo: ECR, paralelo, cegamento único Status: Ainda não recrutando Participantes: Enfermeiras que trabalham > 37 horas em clínica médica departamento de emergência ou unidades pediátricas (n=576) Intervenção: Máscara cirúrgica Comparador(es): Máscara N95 Desfecho primário: Infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR	Registro inicial: 05/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 20/12/2020 Finalização: 01/01/2021	Não	0/0	0/0
NCT04322396	Profilaxia	Título: <i>Proactive Prophylaxis With Azithromycin and Chloroquine in Hospitalized Patients With COVID-19 (ProPAC-COVID)</i> Local de estudo: Dinamarca Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes > 18 anos admitidos em setores de emergência com sintomas respiratórios com diagnóstico de COVID-19 durante a internação (n=226) Intervenção: Azitromicina + hidroxiquina + cuidado padrão Comparador(es): Placebo + cuidado padrão Desfecho primário: Número de dias vivo e alta hospitalar em 14 dias	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 01/03/2020 Avaliação primária: 31/10/2020 Finalização: 31/03/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04321174	Profilaxia	Título: <i>COVID-19 Ring-based Prevention Trial With Lopinavir/Ritonavir (CORIPREV-LR)</i> Local de estudo: Canadá Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes > 18 meses que tenham tido contato direto com pacientes com COVID-19 em período sintomático (n=1.220) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir Comparador(es): Sem intervenção Desfecho primário: Evidência microbiológica de infecção	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 30/03/2020 Avaliação primária: 31/03/2021 Finalização: 31/03/2022	Não	0/0	0/0
NCT04304053	Profilaxia	Título: <i>Treatment of COVID-19 Cases and Chemoprophylaxis of Contacts as Prevention (HCQ4COV19)</i> Local de estudo: Espanha Tipo de estudo: <i>Cluster randomized clinical trial</i> de fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos que preencham os critérios diagnósticos de COVID-19 (n=3.040) Intervenção: Terapia antiviral e profilaxia (darunavircobicistate + hidroxiclороquina)/ contatos: profilaxia com hidroxiclороquina + Medidas padrão de saúde pública	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 15/03/2020 Avaliação primária: 07/2020 Finalização: 07/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): Medidas padrão de saúde pública Desfecho primário: Incidência de casos secundários de COVID-19 em indivíduos que receberam quimioprofilaxia				
NCT04308668	Profilaxia	Título: <i>Post-exposure Prophylaxis Preemptive Therapy for SARS-Coronavirus-2 (COVID-19 PEP)</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II/III paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos expostos a caso de COVID-19 (n=1.500) Intervenção: Hidroxicloroquina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Incidência de COVID-19, gravidade de COVID-19	Registro inicial: 16/03/2020 Início do estudo: 04/2020 Avaliação primária: 05/2021 Finalização: 05/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04318444	Profilaxia	Título: <i>Hydroxychloroquine Post Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II/III paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos expostos a caso de COVID-19 (n=1.600) Intervenção: Hidroxicloroquina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Número de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 sintomáticos	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 03/2021 Finalização: 03/2022	Não	0/0	0/0
NCT04318015	Profilaxia	Título: <i>Hydroxychloroquine Post Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local de estudo: México Tipo de estudo: ECR fase III paralelo, triplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Profissionais da saúde adultos expostos a caso de COVID-19 (n=400) Intervenção: Hidroxicloroquina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Taxa de infecção COVID-19 sintomática	Registro inicial: 23/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 31/03/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04275947	Diagnóstico	Título: <i>The COVID-19 Mobile Health Study (CMHS)</i> Local de Estudo: China Tipo de estudo: Coorte prospectiva Status: Recrutando Participantes: pacientes adultos com alto risco para COVID-19 e resultado de teste de RT-PCR disponível (n=450) Exposição: nCapp, sistema de auto diagnóstico de aparelhos de celular Desfecho primário: Acurácia do modelo diagnóstico de risco de COVID-19 (nCapp)	Registro inicial: 14/02/2020 Início do estudo: 19/02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04281693	Diagnóstico	Título: <i>A New Screening Strategy for 2019 Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR de braço único, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Indivíduos com qualquer idade sem diagnóstico de COVID-19 (n=230) Intervenção: <i>Swab</i> orofaríngeo para teste de detecção de RNA em mini agrupamentos Comparador(es): Teste padrão (<i>swaborofaríngeo</i> para detecção de RNA em teste individual) Desfecho primário: Acurácia diagnóstica	Registro inicial: 24/02/2020 Início do estudo: 02/2020 Avaliação primária: 03/2020 Finalização: 03/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04256395	Diagnóstico	Título: <i>Efficacy of a Self-test and Self-alert Mobile Applet in Detecting Susceptible Infection of COVID-19</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional prospectivo Status: Recrutando Participantes: Pessoas vivendo na China no período de disseminação de COVID-19 (n=300.000) Exposição: Aplicativo de celular para auto diagnóstico de COVID-19 com base nas diretrizes nacionais Desfecho primário: Número de casos diagnosticados pelas diretrizes nacionais na população avaliada	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 31/07/2020 Finalização: 31/07/2020	Não	2/0	0/0
NCT04311398	Diagnóstico	Título: <i>Development and Verification of a New Coronavirus Multiplex Nucleic Acid Detection System</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Coorte retrospectiva Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes (16 a 100 anos) que foram atendidos em Clínica de Febre com sintomas de infecções respiratórias (n=100) Intervenção: QIAstat-Dx (plataforma de detecção múltipla de PCR) Desfecho primário: Sensibilidade e especificidade	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 14/03/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/12/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04302688	Diagnóstico	Título: <i>Accurate Classification System for Patients With COVID-19 Pneumonitis</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional Status: Completo Participantes: Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia Intervenção: Sistema de Classificação de pneumonite por COVID-19 Comparador(es): Escalas SEPSIS e CURB-65 Desfecho primário: Sobrevivência	Registro inicial: 10/03/2020 Início do estudo: 10/12/2019 Avaliação primária: 10/02/2020 Finalização: 04/03/2020	Não	0/0	0/0
NCT04245631	Diagnóstico	Título: <i>Development of a Simple, Fast and Portable Recombinase Aided Amplification Assay for 2019-nCoV</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional - Coorte prospectiva Status: Recrutando Participantes: Casos suspeitos de COVID-19 (n=50) Teste: <i>Recombinase aided amplification (RAA) assay</i> Comparador: RT-qPCR Desfecho primário: Sensibilidade e especificidade de detecção > 95%	Registro inicial: 29/01/2020 Início do estudo: 01/01/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 31/12/2020	Não	2/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04313946	Diagnóstico	Título: <i>Artificial Intelligence Algorithms for Discriminating Between COVID-19 and Influenza Pneumonitis Using Chest X-Rays (AI-COVID-Xr)</i> Local de estudo: Romênia Tipo de estudo: Observacional – Ecológico Status: Recrutando Participantes: Pacientes com sintoma de influenza e suspeita de COVID-19 (n=200) Teste: Algoritmo de inteligência artificial para discriminar radiografias de tórax com pneumonite por influenza e COVID-19 Desfecho primário: Número de pacientes com pneumonite em radiografias de tórax e positivos para COVID-19 e número de pacientes com pneumonite em radiografias de tórax e negativos para COVID-19	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 18/03/2020 Avaliação primária: 16/08/2020 Finalização: 16/08/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04316728	Diagnóstico	Título: <i>Clinical Performance of the VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test in Early Detecting the Infection of COVID-19</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC de braço único, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com pelo menos duas comorbidades e profissionais da saúde sem história de contato com pacientes com COVID-19 (n=200) Teste: Teste rápido VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Comparador: PCR Desfecho primário: Número de pacientes com resultados negativos constantes, número de pacientes com teste positivo e PCR positivo, número de pacientes positivos e negativos para COVID-19 número de pacientes com resultado discrepante entre os testes	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 09/2020 Finalização: 11/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04322487	Diagnóstico	Título: <i>Simple, Safe, Same: Lung Ultrasound for COVID-19 (LUSCOVID19)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: Observacional (somente casos) Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=100) Teste: Ultrassom de pulmão Desfecho primário: Sistema de graduação de COVID-19 com pneumonia em 4 categorias	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 15/01/2020	Não	0/0	0/0
NCT04321369	Diagnóstico	Título: <i>Impact of Swab Site and Sample Collector on Testing Sensitivity for SARS-CoV-2 Virus in Symptomatic Individuals</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: Observacional (somente casos) Status: Completo Participantes: Pacientes com sintomas de infecção em vias aéreas superiores (n=553) Teste: Local de <i>Swabe</i> coletador de amostra em indivíduos sintomáticos Desfecho primário: Acurácia diagnóstica	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 09/03/2020 Avaliação primária: 23/03/2020 Finalização: 23/03/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04320953	Outro	Título: <i>Non-contact Endoscopy at Covid-19 Outbreak</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional (somente casos) Status: Completo Participantes: Paciente adulto que forneceu consentimento (n=01) Equipamento: Sistema de endoscopia gástrica sem contato com paciente por meio de cápsula endoscópica magnética Desfecho primário: Sucesso técnico (manuseio adequado do sistema de controle remoto do equipamento)	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 16/03/2020 Avaliação primária: 16/03/2020 Finalização: 16/03/2020	Não	0/0	0/0
NCT04286503	Tratamento	Título: <i>The Clinical Study of Carrimycinon Treatment Patients With COVID-19</i> Local: China Tipo de estudo: ECR fase IV paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=520) Intervenção: Carrimicina + tratamento convencional Comparador(es): lopinavir/ ritonavir ou arbidol ou cloroquina + tratamento convencional Desfecho primário: resolução da febre, tempo de resolução de inflamação pulmonar e proporção de conversão negativa em <i>swab</i> de orofaringe	Registro inicial: 27/02/2020 Início do estudo: 23/02/2020 Avaliação primária: 02/2021 Finalização: 02/2021	Não	1/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04273763	Tratamento	Título: <i>Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined With Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients With Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)</i> Local: China Tipo de estudo: ECR, sequencial, aberto Status: Recrutando por convite Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=60) Intervenção: Cloreto de bromexina + favipiravir + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica após o tratamento	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 16/02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 04/2020	Não	0/0	0/0
NCT04319900	Tratamento	Título: <i>Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia</i> Local: China Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, duplo cego Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=150) Intervenção: Favipiravir + fosfato de cloroquina/ favipiravir Comparador(es): Placebo	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 05/03/2020 Avaliação primária: 30/04/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Tempo para melhora clínica ou recuperação dos sintomas respiratórios, número de dias para negatização de ácido nucleico viral e frequência de melhora ou recuperação dos sintomas respiratórios	Finalização: 25/06/2020			
NCT04307693	Tratamento	Título: <i>Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local: República da Coreia Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto, multicêntrico Status: Recrutando Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir Comparador(es): Sulfato de hidroxycloquina/ sem tratamento Desfecho primário: carga viral	Registro inicial: 13/03/2020 Início do estudo: 11/03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04292899	Tratamento	Título: <i>Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19)</i> Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=400) Intervenção: Remdesivir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Proporção de pacientes com normalização da temperatura corporal e saturação de oxigênio até o dia 14	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04252664	Tratamento	Título: <i>Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: RCT, fase III, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com comprometimento pulmonar (n=308) Intervenção: Remdesivir	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 12/02/2020 Avaliação primária: 10/04/2020	Não	25/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica	Finalização: 27/04/2020			
NCT04292730	Tratamento	Título: <i>Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment</i> Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 moderado (n=600) Intervenção: Remdesivir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Proporção de pacientes em alta médica no dia 14	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04261907	Tratamento	Título: <i>Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos (18 - 75 anos) hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=160) Intervenção: ASC09 + Ritonavir + tratamento convencional Comparador (es): Lopinavir/ ritonavir + tratamento convencional Desfecho primário: Incidência de desfechos respiratórios negativos	Registro inicial: 10/02/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 31/05/2020 Finalização: 30/06/2020	Não	5/0	0/0
NCT04260594	Tratamento	Título: <i>Clinical Study of Arbidol Hydrochloride Tablets in the Treatment of Pneumonia Caused by Novel Coronavirus</i> Local de estudo: China Tipo de Estudo: ECR, fase IV, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com pneumonia decorrente de COVID-19 confirmado (n=380) Intervenção: Arbidol (umifenovir) + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 07/02/2020 Avaliação primária: 01/07/2020	Não	6/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Taxa de conversão de carga viral negativa na primeira semana	Finalização: 12/2020			
NCT04291729	Tratamento	Título: <i>Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase IV, não randomizado, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmado (n=50) Intervenção: Danoprevir + ritonavir com ou sem <i>spray</i> de interferon; Interferon de longa ação subcutâneo; Citocina recombinante; Lopinavir/ ritonavir Comparador(es): Medicina chinesa + <i>spray</i> de interferon Desfecho primário: taxa de eventos adversos compostos	Registro inicial: 02/03/2020 Início do estudo: 17/02/2020 Avaliação primária: 31/03/2020 Finalização: 04/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04303299	Tratamento	Título: <i>Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19: A Randomized Control Trial</i> Local de estudo: Tailândia Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes com diagnóstico de COVID-19 (16 - 100 anos) (n=80) Intervenção: Oseltamivir + Cloroquina em COVID-19 moderada; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 leve; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 moderada a grave; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Ritonavir + Oseltamivir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Favipavir + Ritonavir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave Comparador(es): Sem tratamento ativo - quarentena (COVID-19 leve) Desfecho primário: Tempo para erradicação de SARS-CoV-2	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 15/03/2020 Avaliação primária: 31/10/2020 Finalização: 30/11/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04255017	Tratamento	Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=400) Intervenção: Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático; oseltamivir + tratamento de suporte sintomático; Lopinavir/ritonavir + tratamento de suporte sintomático Comparador(es): Tratamento de suporte sintomático Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, tempo para recuperação pulmonar	Registro inicial: 15/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	7/0	0/0
NCT04261270	Tratamento	Título: <i>A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 e 55 anos), com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=60) Intervenção: ASC09F + Oseltamivir/ Ritonavir + Oseltamivir Comparador(es): Oseltamivir	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/05/2020	Não	5/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Taxa de desfecho negativo em função respiratória	Finalização: 01/07/2020			
NCT04276688	Tratamento	Título: <i>Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for CoV Treatment</i> Local de estudo: Hong Kong Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos internados por COVID-19 (n=70) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + ribavirina + interferonβ- 1B Comparador(es): Lopinavir/ ritonavir Desfecho primário: tempo para negatificação de <i>swab</i> de nasofaringe	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 31/01/2022 Finalização: 31/07/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04257656	Tratamento	Título: <i>Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos internados, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e comprometimento pulmonar (n=453) Intervenção: Remdesivir Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para melhora clínica	Registro inicial: 06/02/2020 Início do estudo: 06/02/2020 Avaliação primária: 03/04/2020 Finalização: 01/05/2020	Não	25/0	0/0
NCT04280705	Tratamento	Título: <i>Adaptive COVID-19 Treatment Trial</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, duplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 a 99 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19, com comprometimento pulmonar ou necessidade de VM ou oxigênio suplementar (n=394) Intervenção: Remdesivir Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Porcentagem de indivíduos nos seguintes estados: óbito; hospitalizado e em VM ou ECMO; hospitalizado, em uso de VNI ou em uso de oxigênio em alto fluxo;	Registro inicial: 21/02/2020 Início do estudo: 21/02/2020 Avaliação primária: 01/04/2023 Finalização: 01/04/2023	Não	2/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		hospitalizado, com e sem necessidade de oxigênio suplementar; não hospitalizado, com ou sem limitações nas atividades.				
NCT04252274	Tratamento	Título: <i>Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV</i> (DACO-nCoV) Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto Fase: 3 Status: Recrutando Participantes: Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=30) Intervenção: Darunavir/cobicistat + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral no dia 7	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 30/01/2020 Avaliação primária: 31/08/2020 Finalização: 31/12/2020	Não	0/0	0/0
NCT04302766	Tratamento	Título: <i>Expanded Access Remdesivir</i> (RDV; GS-5734™) Local de estudo: Estados Unidos ; Tipo de estudo: Acesso Expandido Status: Disponível Participantes: Indivíduos que tenha acesso aos serviços do U.S. Army Medical Research and Development Command Intervenção: Remdesivir	Registro inicial: 10/03/2020 Início do estudo: ND Avaliação primária: ND	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
			Finalização: ND			
NCT04321616	Tratamento	Título: <i>The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2</i> Local de estudo: Noruega Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto Status: Disponível Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 internados em enfermarias ou UTI (n=700) Intervenção: Remdesivir + tratamento convencional/ Hidroxicloroquina + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho: Mortalidade intra hospitalar	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 26/03/2020 Avaliação primária: 08/2020 Finalização: 11/2020	Não	0/0	0/0
NCT04252885	Tratamento	Título: <i>The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection (ELACOI)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos (18 - 80 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=125) Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + tratamento convencional; Arbidol + tratamento convencional	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 28/01/2020 Avaliação primária: 30/05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de inibição viral	Finalização: 31/07/2020			
NCT04315948	Tratamento	Título: <i>Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)</i> Local de estudo: França Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 e desconforto respiratório (n=3.100) Intervenção: Remdesivir + tratamento convencional; Lopinavir/ritonavir + tratamento convencional; Lopinavir/ritonavir + tratamento convencional + IFN- β -1a; Hidroxicloroquina + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Porcentagem de pacientes não hospitalizados com e sem limitações, pacientes hospitalizados com e sem necessidade de O2 suplementar; hospitalizados com ou sem necessidade de VM ou ECMO e óbitos	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 22/03/2020 Avaliação primária: 03/2022 Finalização: 03/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04321993	Tratamento	Título: <i>Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients</i> Local: Canadá Tipo de estudo: EC fase II, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150) Intervenção: Lopinavir/ritonavir; sulfato de hidroxicloroquina; baricitinibe e sarilumabe Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: carga viral	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 02/2021 Finalização: 07/2021	Não	0/0	0/0
NCT04322188	Tratamento	Título: <i>Na Observational Case-control Study of the Use of Siltuximab in ARDS Patients Diagnosed With COVID-19 Infection (SISCO)</i> Local de estudo: Italia Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, divididos em dois grupos: a) Pacientes em unidades de internação recebendo siltuximabe b) Pacientes internados em UTI recebendo siltuximabe. Cada participante terá um controle pareado recebendo tratamento convencional (n=50) Desfecho primário: grupo a: redução de necessidade de VM ou mortalidade em 30 dias; grupo b: mortalidade em 30 dias	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 19/03/2020 Avaliação primária: 19/05/2020 Finalização: 19/05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04320277	Tratamento	Título: <i>Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC na6o randomizado fase III, <i>crossover</i>, aberto Status: Recrutando Participantes: Grupo intervenção: Adultos com COVID-19 leve a moderada sintomática com sinais radiológicos de pneumonia; Controles: Pacientes adultos internados por COVID-19 leve a moderada previamente tratados com antivirais e/ou hidroxicloroquina (n=60) Intervenção: Baricitinibe + Ritonavir Desfecho primário: Necessidade de leito de UTI	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 16/03/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 30/04/2020	Não	0/0	0/0
NCT04275245	Tratamento	Título: <i>Clinical Study of Anti-CD147 Humanized Meplazumab for Injection to Treat With 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase I/II, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos (18 - 75 anos) com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=20) Intervenção: Meplazumabe Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 03/02/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 31/12/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04288713	Tratamento	Título: <i>Eculizumab (Soliris) in Covid-19 Infected Patients</i> (SOLID-C19) Local de estudo: ND Tipo de estudo: Acesso Expandido Status: Disponível Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 Intervenção: Eculizumabe + tratamento convencional	Registro inicial: 28/02/2020 Início do estudo: ND Avaliação primária: ND Finalização: ND	Não	0/0	0/0
NCT04305106	Tratamento	Título: <i>Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia</i> -RCT Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, triplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, com sinais de dispneia e lesões exsudativas difusas em exames de imagem (n=118) Intervenção: Bevacizumabe Comparador(es): Placebo Desfecho primário: proporção de pacientes com aumento de 100 mmHg no índice de oxigenação no 7º dia após a internação	Registro inicial: 12/03/2020 Início do estudo: 12/03/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04275414	Tratamento	Título: <i>Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia</i> (BEST-CP) Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase II/III, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18-80 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 com comprometimento pulmonar (n=20) Intervenção: Bevacizumab + terapia convencional Desfecho primário: Razão PaO₂/ FiO₂	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04310228	Tratamento	Título: <i>Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 - 65 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=150) Intervenção: Favipiravir + tocilizumabe Comparador (es): Favipiravirmonoterapia/ tocilizumabemonoterapia Desfecho primário: Taxa de cura clínica	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 08/03/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04317092	Tratamento	Título: <i>Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: ECR fase II, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes internados com diagnóstico virológico de SARS-CoV-2 com desconforto respiratório ou intubados (n=330) Intervenção: Tocilizumabe Desfecho primário: Taxa de mortalidade em um mês	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 19/03/2020 Avaliação primária: 19/12/2020 Finalização: 19/12/2022	Não	0/0	0/0
NCT04320615	Tratamento	Título: <i>A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA)</i> Local de estudo: ND Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, duplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes internados com pneumonia por SARS-CoV-2 com desconforto respiratório ou intubados (n=330) Intervenção: Tocilizumabe Comparador(es): Placebo Desfecho primário: óbito, hospitalizado, com ou sem VM ou ECMO, hospitalizado, com ou sem necessidade de O2 suplementar, não hospitalizado	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 03/04/2020 Avaliação primária: 31/08/2021 Finalização: 30/09/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04315480	Tratamento	Título: <i>Tocilizumab for SARS-CoV-2 Severe Pneumonitis</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC fase II, braço único, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes internados com pneumonia grave por SARS-CoV-2 (n=30) Intervenção: Tocilizumabe Desfecho primário: deterioração e melhora da função pulmonar	Registro inicial: 19/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04322773	Tratamento	Título: <i>Anti-il6 Treatment of Serious COVID-19 Disease With Threatening Respiratory Failure (TOCIVID)</i> Local de estudo: Dinamarca Tipo de estudo: ECR fase II, sequencial, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes internados com pneumonia por SARS-CoV-2 com necessidade de O2 suplementar (n=200) Intervenção: Tocilizumabe IV + tratamento convencional; tocilizumabe SC + tratamento convencional; sarilumabe SC + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Tempo para retirada do O2 suplementar	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 25/03/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/06/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04306705	Tratamento	Título: <i>Tocilizumab vs. CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Coorte retrospectiva Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 a 80 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 com manifestações respiratórias (n=120) Intervenção: Tocilizumabe + tratamento convencional; Terapia de reposição renal contínua+ tratamento convencional Comparador(es): tratamento convencional Desfecho primário: Proporção de pacientes com normalização da febre e saturação de oxigênio até dia 14	Registro inicial: 13/03/2020 Início do estudo: 20/02/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 20/06/2020	Não	0/0	0/0
NCT04293887	Tratamento	Título: <i>Efficacy and Safety of IFN-α2β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=328) Intervenção: Interferon α1β Comparador(es): Tratamento convencional	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 01/03/2020 Avaliação primária: 30/05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Incidência de defechos respiratórios negativos(dispneia, SPO2≤94%, FR≥24rpm)	Finalização: 30/06/2020			
NCT04315298	Tratamento	Título: <i>Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, quadruplo-cego Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave e crítico (n=400) Intervenção: Sarilumabe em alta dose/ Sarilumabe em baixa dose Comparador (es): Placebo Desfecho primário: Tempo para resolução da febre por pelo menos 48 horas sem antipiréticos e porcentagem de pacientes em cada categoria: óbito, hospitalizado, com ou sem VM ou	Registro inicial: 19/03/2020 Início do estudo: 16/03/2020 Avaliação primária: 16/03/2021 Finalização: 16/03/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		ECMO, hospitalizado, com ou sem necessidade de O2 suplementar, não hospitalizado				
NCT04268537	Tratamento	Título: <i>Immunoregulatory Therapy for 2019-nCoV</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cego Participantes: Pacientes com SRAG decorrente de COVID-19 (n=120) Intervenção: Anticorpo anti PD-1 + tratamento convencional; timosina + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Evolução de lesão pulmonar	Registro inicial: 13/02/2020 Início do estudo: 10/02/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 31/10/2020	Não	2/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04317040	Tratamento	Título: <i>CD24Fc as a Non-antiviral Immunomodulator in COVID-19 Treatment (SAC-COVID)</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adults com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=230) Intervenção: CD24 humano + IgGFcFusionProtein humana + tratamento convencional Comparador(es): Placebo + tratamento convencional Desfecho primário: Melhora no status da doença	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 05/2020 Avaliação primária: 05/2021 Finalização: 05/2022	Não	2/0	0/0
NCT04280588	Tratamento	Título: <i>Fingolimod in COVID-19</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC, fase II, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos, com diagnostico de COVID-19 (n=30) Intervenção: Fingolimod Desfecho primário: Alteração na gravidade de pneumonia em radiografias	Registro inicial: 21/02/2020 Início do estudo: 22/02/2020 Avaliação primária: 07/2020 Finalização: 07/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04261426	Tratamento	Título: <i>The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave ou crítico (n=80) Intervenção: Imunoglobulina humana + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Melhora clínica, evolução de lesão pulmonar	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 10/02/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 30/06/2020	Não	3/0	0/0
NCT04264858	Tratamento	Título: <i>Treatment of Acute Severe 2019-nCoV Pneumonia With Immunoglobulin From Cured Patients</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC não randomizado, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=10) Intervenção: Imunoglobulina de pacientes curados Comparador (es): γ-Globulina Desfecho primário: Tempo para melhora clínica	Registro inicial: 11/02/2020 Início do estudo: 17/03/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 31/05/2020	Não	4/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04254874	Tratamento	Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR, fase IV, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=100) Intervenção: Cloreto de arbidol + Interferon-α-2b spray + tratamento de suporte sintomático Comparador(es): Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático Desfecho primário: Taxa de remissão de doença e tempo para recuperação pulmonar	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	6/0	0/0
NCT04280224	Tratamento	Título: <i>NK Cells Treatment for Novel Coronavirus Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 a 65 anos), com diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19 (n=30) Intervenção: Células NK + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Melhora dos sintomas clínicos, incluindo	Registro inicial: 21/02/2020 Início do estudo: 20/02/2020 Avaliação primária: 30/09/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		febre e frequência respiratória e número de participantes com EA relacionado ao tratamento	Finalização: 30/12/2020			
NCT04322682	Tratamento	Título: <i>Colchicine Coronavirus SARS-CoV-2 Trial (COLCORONA) (COVID-19)</i> Local de estudo: Canadá Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Adultos (≥ 40 anos) com fatores de risco e diagnóstico confirmado de COVID-19 em tratamento ambulatorial (n=6.000) Intervenção: Colchicina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Número de pacientes que requerem hospitalização por COVID-19	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 09/2020 Finalização: 09/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04322565	Tratamento	Título: <i>Colchicine Efficacy in COVID-19 Pneumonia</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com COVID-19 assintomáticos ou oligossintomáticos ou com desconforto respiratório leve e sinais objetivos de acometimento pulmonar (n=100) Intervenção: Colchicina + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Melhora clínica e alta hospitalar	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 30/06/2020	Não	0/0	0/0
NCT04273529	Tratamento	Título: <i>The Efficacy and Safety of Thalidomide in the Adjuvant Treatment of Moderate New Coronavirus (COVID-19) Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo-cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e exames de imagem de tórax com dano pulmonar (n=100) Intervenção: Talidomida Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica (até 28 dias)	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 20/02/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 06/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04273581	Tratamento	Título: <i>The Efficacy and Safety of Thalidomide Combined With Low-dose Hormones in the Treatment of Severe COVID-19</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e pneumonia em exames de imagem, com insuficiência respiratória (n=40) Intervenção: Talidomida Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo para melhora clínica (até 28 dias)	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 18/02/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 30/05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04263402	Tratamento	Título: <i>The Efficacy of Different Hormone Doses in 2019-nCoV Severe Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, cegamento único Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia grave (n=100) Intervenção: Metilprednisolona em altas doses (40-80 mg/ dia) + tratamento convencional Comparador(es): Metilprednisolona em baixa dose (<40 mg/ dia) + tratamento convencional	Registro inicial: 10/02/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 01/06/2020 Finalização: 01/07/2020	Não	3/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, taxa e evolução para estado crítico				
NCT04244591	Tratamento	Título: <i>Glucocorticoid Therapy for Novel Coronavirus Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure (Steroids-SARI)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com necessidade de UTI e oxigênio terapia (n=80) Intervenção: Metilprednisolona + tratamento convencional Comparador(es): tratamento convencional Desfecho primário: Redução de lesão pulmonar	Registro inicial: 28/01/2020 Início do estudo: 26/01/2020 Avaliação primária: 25/04/2020 Finalização: 25/12/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04273321	Tratamento	Título: <i>Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19</i> Local: China Tipo de estudo: ECR de braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 internado em enfermaria (n=400) Intervenção: Metilprednisolona Comparador(es): Sem intervenção Desfecho primário: Incidência de falha terapêutica em 14 dias	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 14/02/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 05/2020	Não	1/0	0/0
NCT04323592	Tratamento	Título: <i>Efficacy of Methylprednisolone for Patients With COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome (MP-C19)</i> Local: Itália Tipo de estudo: EC de braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com pneumonia bilateral grave por SARS-CoV-2 (n=104) Intervenção: Metilprednisolona + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional (controle histórico, sem uso de corticosteroides) Desfecho primário: Óbito, admissão em UTI e necessidade de VM	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 20/05/2020 Finalização: 30/05/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04312009	Tratamento	Título: <i>Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas respiratórios com necessidade de oxigênio suplementar (n=200) Intervenção: Losartana Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Escore SOFA	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 16/003/2020 Avaliação primária: 01/03/2021 Finalização: 01/04/2021	Não	0/0	0/0
NCT04311177	Tratamento	Título: <i>Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (n=478) Intervenção: Losartana Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Taxa de admissão hospitalar	Registro inicial: 16/03/2020 Início do estudo: 09/02/2020 Avaliação primária: 01/04/2021 Finalização: 01/04/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04318418	Tratamento	Título: <i>ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19 (CODIV-ACE)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 expostos a BRA ou iECA que desenvolvem ou não quadros graves da doença (n=5.000) Desfecho primário: Óbito	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 10/04/2020 Finalização: 30/04/2020	Não	0/0	0/0
NCT04318301	Tratamento	Título: <i>Hypertension in Patients Hospitalized With COVID-19 (HT-COVID19)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo Status: Ativo, não recrutando Participantes: Pacientes hipertensos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 que receberam ou não BRA ou iECA para tratamento de hipertensão (n=275) Desfecho primário: Taxa de mortalidade	Registro inicial: 23/03/2020 Início do estudo: 21/03/2020 Avaliação primária: 28/03/2020 Finalização: 30/03/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04304313	Tratamento	Título: <i>A Pilot Study of Sildenafil in COVID-19</i> Local de Estudo: China Tipo de estudo: EC fase III, de braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 em uso de eritromicina, inibidores de CYP3A4, inibidores não específicos de CIP e inibidores da protease do HIV (n=10) Intervenção: Citrato de sildenafil Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, taxa de evolução para estado crítico; tempo para evolução a estado crítico	Registro inicial: 11/03/2020 Início do estudo: 09/02/2020 Avaliação primária: 01/03/2020 Finalização: 09/2020	Não	0/0	0/0
NCT04322344	Tratamento	Título: <i>Escin in Covid-19 Infection (add-on-COV2)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC não randomizado fase II/III, paralelo, duplo cego Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18-75 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=120) Intervenção: Escinato de sódio + tratamento convencional (antivirais) – pacientes com baixa resposta aos antivirais Comparador(es): Tratamento convencional (antivirais) Desfecho primário: Taxa de mortalidade e status clínico	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 30/06/2020 Finalização: 30/08/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04311697	Tratamento	Título: <i>Intravenous Awiptadil for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress</i> Local de estudo: EUA, Israel Tipo de estudo: ECR fase II, crossover, cegamento único Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com SDRA por SARS-CoV-2 (n=20) Intervenção: Awiptadil (polipeptídeo intestinal vasoativo) EV seguido de Awiptadil EV + nebulização em caso de não resposta Comparador(es): Nebulização endotraqueal com Awiptadil seguido de Awiptadil EV e por nebulização endotraqueal em caso de não resposta Desfecho primário: mortalidade e pO2	Registro inicial: 17/03/2020 Início do estudo: 04/2020 Avaliação primária: 08/2020 Finalização: 09/2020	Não	0/0	0/0
NCT04323514	Tratamento	Título: <i>Use of Ascorbic Acid in Patients With COVID 19</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC não randomizado, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 (n=500) Intervenção: Vitamina C EV Desfecho primário: Mortalidade intra hospitalar	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 14/02/2020 Avaliação primária: 30/09/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
			Finalização: 30/09/2020			
NCT04305457	Tratamento	Título: <i>Nitric Oxide GasInhalationTherapy for Mild/Moderate COVID-19 (NoCovid)</i> Local de estudo: China, EUA, Itália Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, com febre, FR $\geq$ 24rpm ou tosse à admissão e ventilação espontânea (n=240) Intervenção: Óxido nítrico Comparador(es): Sem uso de gases terapêuticos Desfecho primário: Redução na incidência de casos de COVID-19 que necessitem de intubação e VM	Registro inicial: 12/03/2020 Início do estudo: 13/03/2020 Avaliação primária: 01/04/2021 Finalização: 01/04/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04290871	Tratamento	Título: <i>Nitric Oxide Gas Inhalation for Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19.</i> Local de estudo: China, EUA, Itália Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, triplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e SRAG (n=104) Intervenção: Óxido Nítrico Comparador(es): Sem óxido nítrico Desfecho primário: Pacientes sem SRAG em até 14 dias	Registro inicial: 02/03/2020 Início do estudo: 02/03/2020 Avaliação primária: 01/03/2021 Finalização: 01/03/2022	Não	0/0	0/0
NCT04312997	Tratamento	Título: <i>The Use of PUL-042 Inhalation Solution to Reduce the Severity of COVID-19 in Adults Positive for SARS-CoV-2 Infection</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19, sem necessidade de O2 suplementar (n=100) Intervenção: Solução Inalatória PUL-042 Comparador(es): Solução Salina estéril Desfecho primário: Gravidade de COVID-19	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 04/2020 Avaliação primária: 09/2020 Finalização: 10/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04312100	Tratamento	Título: <i>Sequential Oxygen Therapy Strategy for Patients With COVID-19 (SOTSPC)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional – Coorte prospectiva Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=30) Intervenção: Diferentes modalidades de oxigênio terapia de acordo com a gravidade dos casos + tratamento convencional Desfecho primário: Incidência de falência respiratória	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 10/2020 Finalização: 02/2021	Não	0/0	0/0
NCT04298814	Tratamento	Título: <i>Safety Related Factors of Endotracheal Intubation in Patients With Severe Covid-19 Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional - série de casos Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 e pneumonia grave com necessidade de IOT urgente (n=120) Intervenção: IOT Desfecho primário: Taxa de sucesso de IOT, taxa de infecção do anestesista	Registro inicial: 06/03/2020 Início do estudo: 07/03/2020 Avaliação primária: 30/05/2020 Finalização: 30/07/2037	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04321096	Tratamento	Título: <i>The Impact of Camostat Mesilateon COVID-19 Infection (CamoCO-19)</i> Local de estudo: Dinamarca Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Adultos hospitalizados por COVID-19 (n=180) Intervenção: Mesilato de camostat Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo (dias) para melhora clínica	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 31/03/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 01/05/2021	Não	0/0	0/0
NCT04282902	Tratamento	Título: <i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2(n=294) Intervenção: Pirfenidona Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Tamanho da lesão pulmonar, oximetria de pulso, gasometria, alteração na escala de doença pulmonar intersticial	Registro inicial: 25/02/2020 Início do estudo: 04/02/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 01/06/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04261517	Tratamento	Título: <i>Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Completo Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de pneumonia causada por 2019-nCoV (n=30) Intervenção: Hidroxicloroquina + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral e taxa de mortalidade em 2 semanas	Registro inicial: 07/02/2020 Início do estudo: 06/02/2020 Avaliação primária: 31/08/2020 Finalização: 31/12/2020	Sim (em chinês 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03)	11/0	0/0
NCT04323631	Tratamento	Título: <i>Hydroxychloroquine for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection or Death</i> Local de estudo: Israel Tipo de estudo: ECR fase I, sequencial, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 leve, moderada ou assintomática (n=30) Intervenção: Hidroxicloroquina Comparador(es): sem hidroxicloroquina Desfecho primário: Número de pacientes que desenvolvem infecção grave ou evoluem a óbito	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 03/2020 Avaliação primária: 12/2020 Finalização: 12/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04315896	Tratamento	Título: <i>Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial) (HYDRA)</i> Local de estudo: Mexico Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, duplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 grave (n=500) Intervenção: Hidroxicloroquina Comparador(es): Placebo Desfecho primário: avaliação do status clínico por escala de 7 pontos	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 31/10/2020 Finalização: 22/03/2021	Não	0/0	0/0
NCT04321278	Tratamento	Título: <i>Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV-2 Virus (Alliance Covid-19 Brasil II)</i> Local de estudo: Brasil Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 grave (n=440) Intervenção: Hidroxicloroquina + Azitromicina Comparador(es): Hidroxicloroquina Desfecho primário: Mortalidade hospitalar por todas as causas	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 30/08/2020 Finalização: 30/08/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04322123	Tratamento	Título: <i>Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV-2 Virus (Coalition-I)</i> Local de estudo: Brasil Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 internados em enfermarias ou UTI (n=630) Intervenção: Hidroxicloroquina + Azitromicina; hidroxicloroquina Comparador(es): Tratamento onvencional Desfecho primário: Avaliação do estado clínico (vivo em domicílio, no hospital com e sem O2, no hospital em uso de cateter de O2 em alto fluxo ou VNI, no hospital com VM, óbito)	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 06/04/2020 Avaliação primária: 30/08/2020 Finalização: 30/08/2021	Não	0/0	0/0
NCT04323527	Tratamento	Título: <i>Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV-2 (CloroCOVID19)</i> Local de estudo: Brasil Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com SARS por SARS-CoV-2 suspeita ou confirmada (n=440) Intervenção: Difosfato de cloroquina em alta ou baixa dose	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 23/03/2020 Avaliação primária: 31/07/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Mortalidade absoluta no dia 28	Finalização: 31/07/2020			
NCT04299152	Tratamento	Título: <i>Stem Cell Educator Therapy Treat the Viral Inflammation Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cegamento único (prestados de cuidados) Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de SARS-CoV-2 com pelo menos um sintoma, sem tratamento prévio (n=20) Intervenção: <i>StemCellEducatorTherapy</i> (procedimento que permite a administração de células do sistema imune "educadas") Comparador(es): Tratamento de suporte sintomático Desfecho primário: Número de pacientes com COVID-19 que não completaram a terapia (4 semanas)	Registro inicial: 06/03/2020 Início do estudo: 10/04/2020 Avaliação primária: 09/10/2020 Finalização: 10/11/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04313322	Tratamento	Título: <i>Treatment of COVID-19 Patients Using Wharton's Jelly-Mesenchymal Stem Cells</i> Local de estudo: Jordânia Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=5) Intervenção: Líquido amniótico VI em pacientes em departamentos de emergência e VI e EV para pacientes em UTI Desfecho primário: Melhora de sintomas, eventos adversos medidos por TC de tórax e negativação de RT-PCR	Registro inicial: 18/03/2020 Início do estudo: 16/03/2020 Avaliação primária: 30/06/2020 Finalização: 30/09/2020	Não	0/0	0/0
NCT04269525	Tratamento	Título: <i>Umbilical Cord (UC)-Derived Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Treatment for the 2019-novel Coronavirus(nCOV) Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase II, braço único, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes adultos (18 - 75 anos) com diagnóstico de COVID-19 com pneumonia grave ou crítica (n=10) Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical Desfecho primário: Índice de oxigenação (PaO2/FiO2)	Registro inicial: 13/02/2020 Início do estudo: 06/02/2020 Avaliação primária: 30/04/2020 Finalização: 30/09/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04302519	Tratamento	Título: <i>Novel Coronavirus Induced Severe Pneumonia Treated by Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto Participantes: Pacientes adultos com pneumonia grave decorrente de COVID-19 sem resposta a tratamento (n=24) Intervenção: Células tronco mesenquimais de polpa dentária Desfecho primário: Tempo para desaparecimento de imagem de vidro fosco nos pulmões	Registro inicial: 10/03/2020 Início do estudo: 05/03/2020 Avaliação primária: 30/06/2021 Finalização: 30/07/2021	Não	0/0	0/0
NCT04276987	Tratamento	Título: <i>A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos (18 - 75 anos) Com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 grave ou crítica Intervenção: Exosomas de células tronco mesenquimais por via inalatória Desfecho primário: Eventos adversos, eventos adversos graves e tempo para melhora clínica	Registro inicial: 19/02/2020 Início do estudo: 15/02/2020 Avaliação primária: 31/05/2020 Finalização: 31/06/2020	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04288102	Tratamento	Título: <i>Treatment With Mesenchymal Stem Cells for Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: ECR fase I/II, paralelo, quadruplo cego Status: Recrutando Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 confirmado e pneumonia associada à insuficiência respiratória (n=60) Intervenção: Células tronco mesenquimais Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tempo de melhora do quadro clínico com base em índice de tratamento clínico crítico	Registro inicial: 28/02/2020 Início do estudo: 05/03/2020 Avaliação primária: 31/12/2020 Finalização: 31/12/2021	Não	0/0	0/0
NCT04273646	Tratamento	Título: <i>Study of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Novel Coronavirus Severe Pneumonia</i> Tipo de estudo: ECR, paralelo, open label Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia pelo novo coronavírus (n=48) Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical + tratamento convencional Comparador (es): Placebo + tratamento convencional Desfecho primário: Índice de gravidade de pneumonia e Índice de oxigenação	Registro inicial: 18/02/2020 Início do estudo: 16/02/2020 Avaliação primária: 06/2020 Finalização: 02/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04315987	Tratamento	Título: <i>NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE)</i> Local: Brasil Tipo de estudo: EC fase I, braço único, não randomizado, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos diagnóstico de COVID-19 e pneumonia (n=24) Intervenção: Células mesenquimais + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Desaparecimento de imagens de vidro fosco nos pulmões	Registro inicial: 20/03/2020 Início do estudo: 04/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 06/2020	Não	0/0	0/0
NCT04252118	Tratamento	Título: <i>Mesenchymal Stem Cell Treatment for Pneumonia Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus</i> Local: China Tipo de estudo: EC fase I, paralelo, não randomizado, aberto Status: Recrutando Participantes: Pacientes com 18 - 70 anos com diagnóstico de COVID-19 e pneumonia (n=20) Intervenção: Células tronco mesenquimais + tratamento convencional Comparador(es): Tratamento convencional Desfecho primário: Tamanho da lesão em radiografias ou tomografias de tórax e eventos adversos	Registro inicial: 05/02/2020 Início do estudo: 27/01/2020 Avaliação primária: 12/2020 Finalização: 12/2021	Não	4/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04319731	Tratamento	Título: <i>A Pilot Study of Human Amniotic Fluid for COVID19 Associated Respiratory Failure</i> Local de estudo: EUA Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto Status: Ainda não recrutando Participantes: Adultos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 apresentando sintomatologia (n=10) Intervenção: Líquido amniótico VI em pacientes em departamentos de emergência e VI e EV para pacientes em UTI Desfecho primário: Dias livres de ventilação mecânica e duração de uso de O2 suplementar	Registro inicial: 24/03/2020 Início do estudo: 17/03/2020 Avaliação primária: 31/05/2020 Finalização: 31/05/2020	Não	0/0	0/0
NCT04321421	Tratamento	Título: <i>Hyperimmune Plasma for Critical Patients With COVID-19 (COV19-PLASMA)</i> Local de estudo: Itália Tipo de estudo: EC braço único, aberto Status: Ativo, não recrutando Participantes: Adultos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 com insuficiência respiratória (n=49) Intervenção: Plasma hiperimune Desfecho primário: Óbito	Registro inicial: 25/03/2020 Início do estudo: 20/03/2020 Avaliação primária: 20/03/2021 Finalização: 20/03/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04292340	Tratamento	Título: <i>Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19</i> Local de estudo: China Tipo de estudo: Observacional - série de casos Status: Recrutando Participantes: Pacientes de qualquer idade que tenham recebido plasma inativado anti-SARS-CoV-2 inativado Desfecho primário: <i>Clearance</i> viral em <i>swab</i> de orofaringe e em amostras de escarro ou se secreções de VAI e número de participantes com diferentes desfechos clínicos (morte, doença crítica, recuperação)	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 01/02/2020 Avaliação primária: 31/07/2020 Finalização: 31/12/2020	Não	0/0	0/0
NCT04323228	Tratamento	Título: <i>Anti-inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation in COVID-19 (ONSCOV19)</i> Tipo de estudo: ECR, paralelo, duplo cego Status: Ainda não recrutando Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=48) Intervenção: suplemento nutricional oral rico em ácido eicosapentanoico, ácido gama-linolênico e antioxidantes Comparador(es): suplemento nutricional oral rico isocalórica e isonitrogenada Desfecho primário: Tamanho da lesão em exames de imagem de tórax e saturação de oxigênio no sangue	Registro inicial: 26/03/2020 Início do estudo: 01/04/2020 Avaliação primária: 01/10/2020 Finalização: 30/10/2021	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04290858	Tratamento	Título: <i>Nitric Oxide GasInhalation Therapy for Mild/Moderate COVID19 Infection (NoCovid)</i> Local de estudo: China, Itália Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto Status: Retirado (Novo centro coordenador definido) Participantes: Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, febre, tosse ou frequência respiratória ≥ 24 rpm e ventilação espontânea à admissão (n=240) Intervenção: Óxido nítrico inalatório Comparador(es): Tratamento padrão Desfecho primário: Redução na incidência de IOT e VM	Registro inicial: 02/03/2020 Início do estudo: 01/03/2020 Avaliação primária: 01/03/2021 Finalização: 01/02/2022	Não	0/0	0/0
NCT04306393	Tratamento	Título: <i>Nitric Oxide GasInhalation in Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19 (NOSARSCOVID)</i> Local de estudo: EUA, China, Itália Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cegamento único Status: Retirado (Novo centro coordenador definido) Participantes: Pacientes adultos internados em UTI, intubados e em uso de ventilação mecânica com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=200) Intervenção: Óxido nítrico inalatório Comparador(es): Cuidados convencionais Desfecho primário: Alterações em oxigenação arterial em 48 horas da entrada no estudo.	Registro inicial: 12/03/2020 Início do estudo: 10/03/2020 Avaliação primária: 10/03/2021 Finalização: 10/03/2022	Não	0/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
NCT04293692	Tratamento	Título: <i>Therapy for Pneumonia Patients Infected by 2019 Novel Coronavirus</i> Local: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, triplo cego Status: Retirado (pacientes foram transferidos de hospital, impedindo a continuidade do estudo) Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=48) Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical Comparador(es): Placebo Desfecho primário: Tamanho da lesão em exames de imagem de tórax e saturação de oxigênio no sangue	Registro inicial: 03/03/2020 Início do estudo: 24/02/2020 Avaliação primária: 05/2020 Finalização: 02/2021	Não	0/0	0/0
NCT04287686	Tratamento	Título: <i>Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19</i> Local: China Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto Status: Retirado (não obteve aprovação do CDE) Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=24) Intervenção: Enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana + tratamento convencional Comparador(es): tratamento convencional	Registro inicial: 27/02/2020 Início do estudo: 02/2020 Avaliação primária: 04/2020 Finalização: 04/2020	Não	1/0	0/0

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares	Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis)	Pubmed
		Desfecho primário: Evolução temporal da temperatura corpórea e carga viral ao longo de 14 dias				
NCT04251767	Tratamento	Título: <i>Washed Microbiota Transplantation for Patients With 2019-nCoV Infection</i> Fase: NA Status: Retirado (Seguindo novas medidas de controle de infecção governamentais)	Registro inicial: 05/02/2020	Não	2/0	0/0

Legenda: BRA, Bloqueadores de Receptores de Angiotensina; CDE, Center for Drug Evaluation – China; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, Age 65+* (Escore de avaliação de gravidade de pneumonia); EA, Eventos Adversos; EC, Ensaio clínico; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; EV, Endovenoso; FiO2, Fração Inspirada de Oxigênio; HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana; iECA, Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; IOT, Intubação Orotraqueal; ND, Não Disponível; PaO2, Pressão Parcial de Oxigênio; SC, subcutâneo; SOFA score, *Sequential Organ Failure Assessment score*; SRAG, Síndrome Respiratória Aguda Grave; TB, Tuberculose; TC, Tomografia Computadorizada; VAI, Vias Aéreas Inferiores; VI, Via inalatória; VM, ventilação mecânica; VNI, Ventilação Não-Invasiva.

26 REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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;
6. 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.
7. 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.
8. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. Emerg Infect Dis. 2020 Mar;26(6).
9. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Mar;26(6).
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020;
11. Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in

- China. Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020 Mar;
12. 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 May;26(5).
 13. 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;
 14. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. Vol. 382, The New England journal of medicine. United States; 2020. p. 970–1.
 15. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020 Mar;
 16. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar;69(11):312–3.
 17. Xu Y. Unveiling the Origin and Transmission of 2019-nCoV. Trends Microbiol. 2020 Apr;28(4):239–40.
 18. Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Parnmen S, Wongboot W, et al. Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull. 2020 Feb;25(8).
 19. Hu ZB, Ci C. [Screening and management of asymptomatic infection of corona virus disease 2019 (COVID-19)]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2020 Mar;54(0):E025.
 20. Gao WJ, Li LM. [Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Mar;41(0):485–8.
 21. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta. 2020;505(March):172–5.

22. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(2):69–71.
23. Jiang X, Rayner S, Luo M-H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020 May;92(5):476–8.
24. Liu Y-C, Liao C-H, Chang C-F, Chou C-C, Lin Y-R. A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. Vol. 382, *The New England journal of medicine.* United States; 2020. p. 1070–2.
25. Chen TM, Rui J, Wang QP, Zhao ZY, Cui JA, Yin L. A mathematical model for simulating the phase-based transmissibility of a novel coronavirus. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):1–8.
26. Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):501–11.
27. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull.* 2020 Jan;25(4).
28. Nishiura, Jung, Linton, Kinoshita, Yang, Hayashi, et al. The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *J Clin Med.* 2020;9(2):330.
29. Phan LT, Nguyen T V, Luong QC, Nguyen T V, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. Vol. 382, *The New England journal of medicine.* United States; 2020. p. 872–4.
30. Xiao S-Y, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):464–7.
31. P. S, V. W. Imported cases of 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections in Thailand: Mathematical modelling of the outbreak. *Asian Pac J Trop Med.* 2020;13(3):139–40.
32. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020 Mar;22(2):74–9.
33. Thompson. Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China, 2020:

- Intense Surveillance Is Vital for Preventing Sustained Transmission in New Locations. *J Clin Med*. 2020;9(2):498.
34. Contact Transmission of COVID-19 in South Korea: Novel Investigation Techniques for Tracing Contacts. *Osong public Heal Res Perspect*. 2020 Feb;11(1):60–3.
 35. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). *Infect Dis Model*. 2020;5:248–55.
 36. Gostic KM, Gomez ACR, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *Elife*. 2020;9:1–18.
 37. Ralph R, Lew J, Zeng T, Francis M, Xue B, Roux M, et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: Human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(1):3–17.
 38. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5):1–6.
 39. Quilty BJ, Clifford S, Cmmid nCoV Working Group, Flasche S, Eggo RM. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro Surveill*. 2020;25(5):1–6.
 40. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2020 Mar;25(10).
 41. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–23.
 42. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;2(xxxx).
 43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus

- pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10223):507–13.
44. 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;
 45. 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.
 46. 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.
 47. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;
 48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (London, England). 2020 Mar;
 49. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):357–60.
 50. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb;368:m606.
 51. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;0(0).
 52. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;
 53. 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;

54. 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.
55. 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;
56. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb;
57. Aretha D, Fligou F, Kiekkas P, Karamouzou V, Voyagis G. Extracorporeal Life Support: The Next Step in Moderate to Severe ARDS—A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
58. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *Jama*. 1979;242(20):2193–6.
59. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–63.
60. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. Vol. 320, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 2251–9.
61. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)–induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276–85.
62. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *Jama*. 2011;306(15):1659–68.
63. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, et

- al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1899–905.
64. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1627–31.
65. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg.* 2000;180(2):144–54.
66. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama K-J, Weidemann H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 1997;23(8):819–35.
67. Kanji HD, McCallum J, Norena M, Wong H, Griesdale DE, Reynolds S, et al. Early veno-venous extracorporeal membrane oxygenation is associated with lower mortality in patients who have severe hypoxemic respiratory failure: a retrospective multicenter cohort study. *J Crit Care.* 2016;33:169–73.
68. Tsai H-C, Chang C-H, Tsai F-C, Fan P-C, Juan K-C, Lin C-Y, et al. Acute respiratory distress syndrome with and without extracorporeal membrane oxygenation: a score matched study. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):458–64.
69. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1447.
70. April I. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *Jama.* 2009;302(17):1888–95.
71. Wilcox ME, Jaramillo-Rocha V, Hodgson C, Taglione MS, Ferguson ND, Fan E. Long-term quality of life after extracorporeal membrane oxygenation in ARDS survivors: systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2020;35(3):233–43.
72. Abaziou T, Delmas C, Vardon Bounes F, Bignon F, Crognier L, Seguin T, et al. Outcome of Critically Ill Patients With Influenza Infection: A

- Retrospective Study. Infect Dis Res Treat. 2020;13:1178633720904081.
73. Kanji H, Griesdale D, Dodek P, Reynolds S, McCallum J, Isac G, et al. 430: EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IMPROVES SURVIVAL IN PATIENTS WITH SEVERE ARDS. Crit Care Med. 2012;40(12):1–328.
74. Sadon AAE-A, Abdelsalam AH, Elsayed E. Extracorporeal membrane oxygenation versus conventional ventilatory support for patients with acute respiratory distress syndrome. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2020;69(1):162.
75. Buchner J, Mazzeffi M, Kon Z, Menaker J, Robinson L, Bittle G, et al. Single-center experience with venovenous ECMO for influenza-related ARDS. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(3):1154–9.
76. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):1965–75.
77. Combes A, Pesenti A, Ranieri VM. Fifty years of research in ARDS. Is extracorporeal circulation the future of acute respiratory distress syndrome management? Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1161–70.
78. 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.
79. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;
80. 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;
81. The Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. 2020. p. 4.
82. AARC, Care AA for R. Guidance Document - SARS CoV-2. 2020. p. 7.
83. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. Lancet Respir Med. 2020;

84. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Who. 2020;(March):12.
85. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. Anesthesiology. 2020/03/21. 2020;
86. 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;
87. Wu CN, Xia LZ, Li KH, Ma WH, Yu DN, Qu B, et al. High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2020/03/24. 2020;
88. 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. 2020/03/14. 2020;
89. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020/02/29.
90. 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.
91. Aminnejad R, Salimi A, Saeidi M. Lidocaine during intubation and extubation in patients with coronavirus disease (COVID-19). Can J Anaesth. 2020/03/18. 2020;
92. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. Chin Med Sci J. 2020/02/28. 2020;
93. 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.

94. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY, Meng QT. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*. 2020/03/18. 2020;
95. Chen YH, Peng JS. [Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020/02/23. 2020;23(2):I-iv.
96. Jones RM, Bleasdale SC, Maita D, Brosseau LM. A systematic risk-based strategy to select personal protective equipment for infectious diseases. *Am J Infect Control*. 2020;48(1):46–51.
97. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(8):707–8.
98. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;200(7):e45–67.
99. 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*. 2020/03/21. 2020;
100. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020/02/28. 2020;
101. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernandez G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018/12/24. 2019;199(11):1368–76.
102. He H, Sun B, Liang L, Li Y, Wang H, Wei L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2019/09/06. 2019;23(1):300.
103. 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.
104. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar;368:m1086.

105. Veljkovic V, Vergara-Alert J, Segalés J, Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the novel coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000Research*. 2020 Jan;9:52.
106. Pan American Health Organization - PAHO. Anuncio acerca del ibuprofen y COVID-19 (Washington, DC. 18 de marzo del 2020). 2020.
107. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):1–7.
108. 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.
109. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019.
110. 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.
111. CHEN Jun LIU Li,LIU Ping,XU Qingnian,XIA Lu,LING Yun,HUANG Dan,SONG Shuli,ZHANG Dandan,QIAN Zhiping,LI Tao,SHEN Yinzong,LU Hongzhou LIUD. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) [Internet]. Vol. 49, *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. p. 0. Available from: <http://www.zjujournals.com/med>
112. Y. F, Y. C, Y. W. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin*. 2020;
113. D. W, B. H, C. H, F. Z, X. L, J. Z, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
114. 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;
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. 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.
 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. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England). England; 2020.
 120. 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.
 121. 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.
 122. 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.
 123. 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.
 124. 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;
 125. 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;
 126. 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.
127. 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;
 128. 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.
 129. 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;
 130. 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;
 131. 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.
 132. 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.
 133. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel medicine and infectious disease*. Netherlands; 2020. p. 101615.
 134. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese–Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020;48(3):1–26.
 135. 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.
 136. 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;
137. Yasri S, Wiwanitkit V. Dose prediction of lopinavir/ritonavir for 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection based on mathematic modeling. Asian Pac J Trop Med. 2020 Mar;13(3):137-8.
 138. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May;92(5):479-90.
 139. 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.
 140. 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.
 141. D. G. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;
 142. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. J Travel Med. 2020 Mar;
 143. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb;
 144. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). 2020.
 145. Cardiology ES of. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
 146. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. 2020.
 147. Agência Brasil. Ministério da Saúde desaconselha Ibuprofeno para tratar Covid-19. 2020.
 148. Alburikan KA, Abuelizz HA. Identifying factors and target preventive therapies for Middle East Respiratory Syndrome susceptible patients. Saudi Pharm J. 2020;28(2):161-4.
 149. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. J Clin Med. 2020;9(2).
 150. Khot WY, Nadkar MY. The 2019 Novel Coronavirus Outbreak-A Global

- Threat. Vol. 68, Journal of The Association of Physicians of India ■. 2020.
151. Lupia T, Scabini S, Pinna SM, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019-novel coronavirus outbreak: A new challenge. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Mar;21:22–7.
 152. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020 Mar;1–5.
 153. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. Intensive Care Medicine. Springer; 2020. p. 1–3.
 154. Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020 Mar;CIRCOUTCOMES120006631.
 155. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb;43(0):E005.
 156. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 2020 Feb;1.
 157. Joob B, Wiwanitkit V. Frequency of arrhythmia in novel coronavirus 2019 infection. J Arrhythmia. 2020 Mar;joa3.12330.
 158. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. Rev Med Virol. 2020 Mar;e2103.
 159. 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;
 160. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;
 161. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020 Feb;all.14238.
 162. 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.
163. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar;
164. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar;0(0).
165. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: A descriptive study. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Mar;86(2):103–11.
166. American College of Cardiology. COVID-19 Clinical Guidance For the Cardiovascular Care Team. 2020;1–4.
167. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). 2020;2019(Dcv):4–7.
168. 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;
169. Zhang H, Huang Y, Xie C. Journal Pre-proof The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. *J Thorac Oncol*. 2020;(2).
170. 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. *JNCCN-Journal Natl Compr Cancer Netw 1 JNCCN Spec Featur*. 2020;18(4):1–4.
171. 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;21(3):335–7.
172. Yang C, Li C, Wang S. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;(February):1–2.
173. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;2019(20):S1470-2045(20)30149-2.
174. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020/03/25. 2020;102523.
175. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern

- Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020/03/24. 2020;1–9.
176. 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.
177. 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;
178. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020;
179. Soriano V, Barreiro P. Impact of new coronavirus epidemics on HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2020;22(1):57–8.
180. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020/03/21. 2020;
181. 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.
182. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424–32.
183. Szer J, Weisdorf D, Querol S, Foeken L, Madrigal A. The impact of COVID-19 on the provision of donor hematopoietic stem cell products worldwide: collateral damage. *Bone Marrow Transpl*. 2020/03/24. 2020;
184. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020/03/19. 2020;8(1):e17.
185. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transpl*. 2020/03/21. 2020;
186. Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br J Haematol*. 2020;
187. Kliger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020/03/22. 2020;
188. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, et al. COVID-

- 19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. Am J Transpl. 2020/03/24. 2020;
189. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. Am J Transpl. 2020/02/25. 2020;
190. 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;

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

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL